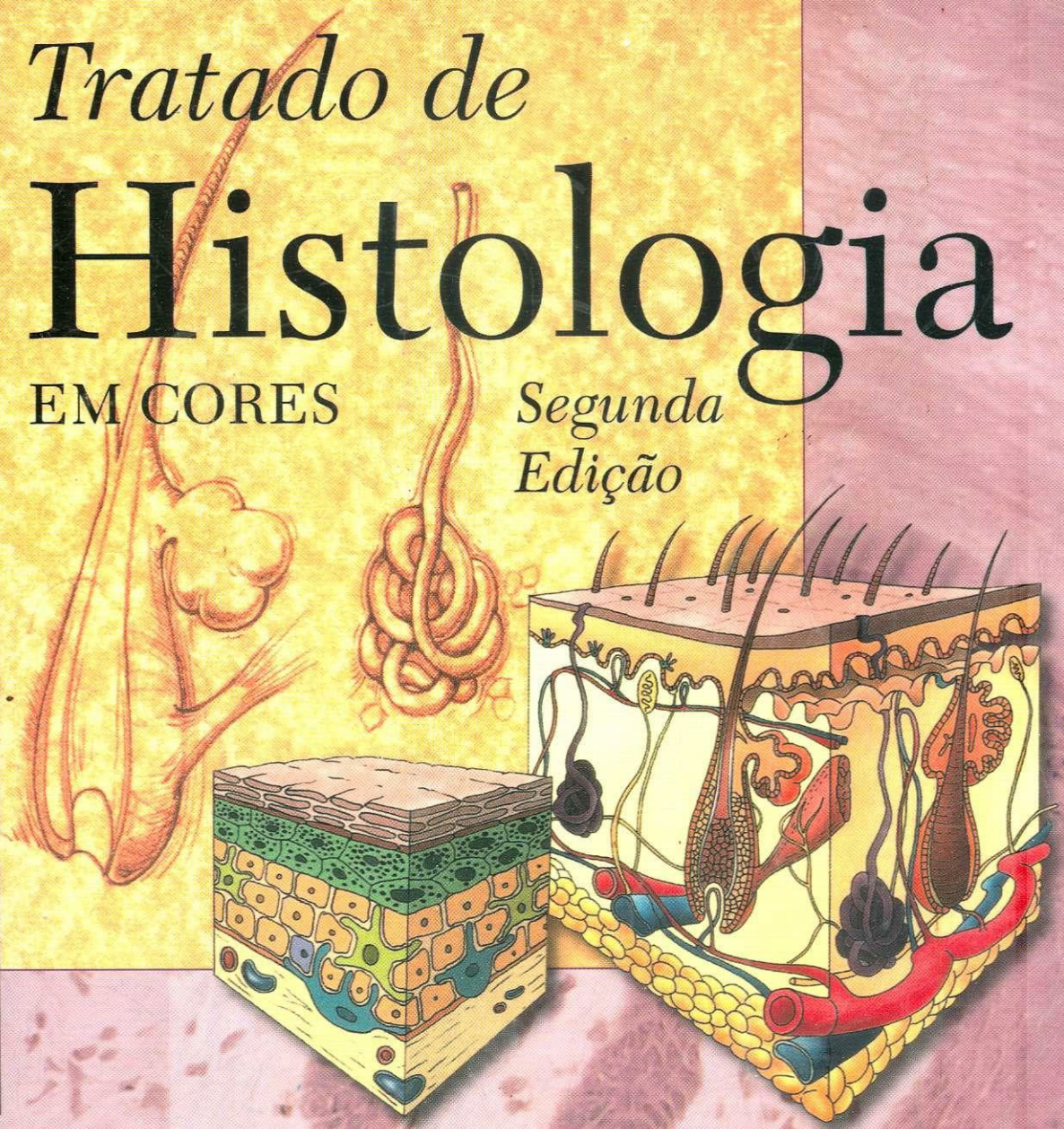


Tratado de **Histologia**

EM CORES

*Segunda
Edição*



LESLIE P. GARTNER
JAMES L. HIATT



Prefácio

Sempre é gratificante publicar uma nova edição de um livro, especialmente quando bem aceito não só em sua língua original, mas também em suas várias traduções. Como matéria, a histologia situa-se entre a anatomia e a fisiologia, atuando entre elas como um elemento de integração. Com o avanço de nosso conhecimento da biologia, desenvolveram-se novas disciplinas, tais como a biologia celular e a molecular. Estas exerceram um grande impacto sobre o conhecimento clássico da histologia, que se expandiu pela incorporação de grande quantidade de novas informações descobertas.

Ao prepararmos a presente edição, selecionamos cuidadosamente grande parte das novas informações que estão inundando os campos da biologia celular e molecular, e revisamos a maioria dos capítulos deste livro para refletirem os conceitos atuais nesses campos, especificamente no que se relacionam ao estudo da histologia. Ao mesmo tempo, procuramos apresentar esse material de modo conciso, para adequá-lo à redução do tempo do currículo destinado ao estudo da histologia, como se verifica na maioria das escolas de medicina e de odontologia.

Também acrescentamos novas ilustrações sob a forma de desenhos coloridos e micrografias ópticas, assim como micrografias de microscopia eletrônica de varredura e de transmissão, com o objetivo de ajudar o estudante a correlacionar a informação acrescentada nas partes didática e laboratorial do curso. Outra mudança didática, que os usuários da edição anterior podem notar, é a inclusão de um breve sumário no início de cada seção, de modo a ressaltar sucintamente a informação

apresentada nesse segmento do capítulo. Além disso, ajustamos o tamanho do livro de modo a torná-lo mais prático e fácil de ser manuseado pelo estudante.

Assim como na primeira edição, **preocupamo-nos** em tornar o texto legível, **transmitindo** as informações da maneira mais clara e objetiva possível, dando uma feição didática a muitos dos desenhos (diagramas) **esquemáticos**. Grande parte das informações está resumida sob a forma de quadros a fim de facilitar a aquisição do conhecimento. Frequentemente, o texto é interrompido por inserções que não somente organizam aspectos importantes da histologia funcional, como também chamam a atenção do leitor para seu significado. Termos importantes são ressaltados em **negrito**, possibilitando assim uma revisão rápida ao estudante que se prepara para os exames. Finalmente, ao longo de todo o texto, o leitor encontrará correlações clínicas, inseridas em blocos, ilustrando a relevância da histologia para os alunos das profissões da saúde. Acreditamos que essas características ajudarão a ressaltar o princípio importante da histologia moderna — o de que estrutura e funções estão intimamente relacionadas.

Apesar de nossos esforços para apresentar um relato completo e preciso do assunto, estamos cientes das eventuais omissões e erros em todos os empreendimentos dessa magnitude. Assim, incentivamos os leitores a nos enviar suas críticas, sugestões e **conselhos**, que acolheremos **com prazer** para aprimoramento do texto.

LESLIE P. GARTNER
JAMES L. HIATT



Conteúdo

- 1 *Introdução à Histologia e Técnicas Básicas de Histologia*, 1
- 2 *Citoplasma*, 2
- 3 *Núcleo*, 41
- 4 *Matriz Extracelular*, 57
- 5 *Epitélio e Glândulas*, 69
- 6 *Tecido Conjuntivo*, 89
- 7 *Cartilagem e Osso*, 105
- 8 *Músculo*, 127
- 9 *Tecido Nervoso*, 149
- 10 *Sangue e Hematopoese*, 179
- 11 *Sistema Circulatório*, 205
- 12 *Sistema Linfático (Imunológico)*, 223
- 13 *Sistema Endócrino*, 245
- 14 *Tegumento*, 265
- 15 *Sistema Respiratório*, 281
- 16 *Sistema Digestivo: Cavidade Oral*, 299
- 17 *Sistema Digestivo: Canal Alimentar*, 311
- 18 *Sistema Digestivo: Glândulas*, 337
- 19 *Sistema Urinário*, 357
- 20 *Sistema Reprodutor Feminino*, 379
- 21 *Sistema Reprodutor Masculino*, 401
- 22 *Sentidos Especiais*, 419
- Índice Alfabético*, 441

Tratado de

Histologia

EM CORES

Introdução à Histologia e Técnicas Básicas de Histologia

1

A **histologia** é o ramo da anatomia que estuda os tecidos dos animais e das plantas. Entretanto, este tratado somente apresenta tecidos animais e, mais especificamente, humanos. Em seu sentido mais amplo, a palavra *histologia* é usada como se fosse sinônimo de anatomia microscópica, por seu campo englobar não somente a estrutura microscópica dos tecidos, mas também a das células, órgãos e sistemas de órgãos.

Deve-se entender que o corpo é constituído por células, matriz intercelular e uma substância fluida, o fluido extracelular (fluido tecidual), que banha estes constituintes. O fluido extracelular, derivado do plasma sangüíneo, transporta para as células do corpo nutrientes, oxigênio e moléculas de sinalização. Inversamente, moléculas de sinalização, produtos do catabolismo e dióxido de carbono, liberados pelas células do corpo, chegam aos vasos sangüíneos e linfáticos através do fluido extracelular. Este fluido e grande parte da matriz intercelular não são visíveis nas preparações histológicas de rotina, mas sua presença invisível deve ser compreendida pelo estudante de histologia.

A histologia não mais limita-se somente ao estudo da estrutura do corpo; ela também trata das funções deste. Na realidade, a histologia tem uma relação direta com outras disciplinas e é essencial para a compreensão destas. Por isso, este tratado está entrelaçado às disciplinas de biologia celular, bioquímica, fisiologia e, quando apropriado, patologia. Os estudantes reconhecerão a importância desta matéria, quando voltarem a ela, mais tarde, em sua carreira. Um excelente exemplo desta relação deverá tornar-se evidente quando o leitor aprender a histologia do rim e compreender a estrutura complexa, e quase sublime, deste órgão (até o nível molecular), responsável pela capacidade do rim de realizar suas funções. Alterações da estrutura renal são responsáveis por um grande número de condições que põem a vida em risco.

O restante deste capítulo discute os métodos usados pelos histologistas para estudar a anatomia microscópica do corpo.

MICROSCOPIA ÓPTICA

Preparação dos tecidos

As etapas necessárias para a preparação dos tecidos para a microscopia óptica incluem (1) fixação, (2) desidratação e diafanização (clareamento), (3) inclusão, (4) microtomia (5) montagem e coloração dos cortes.

Várias técnicas foram desenvolvidas para preparar os tecidos a serem estudados para manterem um aspecto muito próximo de seu estado natural vivo. As etapas envolvidas são **fixação**, **desidratação** e **diafanização**, **inclusão** em um meio apropriado, **microtomia**, corte em fatias finas, que permitam a visualização por **transiluminação**, **montagem** em uma **superfície** que facilite o seu manuseio, e **coloração** de modo a possibilitar a diferenciação dos vários componentes **teciduais** e celulares.

Fixação

Fixação é o tratamento do tecido com agentes químicos que não somente retardam as alterações do tecido subsequentes à morte (ou após sua remoção do corpo), mas também mantêm sua arquitetura normal. Os agentes fixadores mais comuns usados em microscopia óptica são o **formol** e o **líquido de Bouin**. Ambos estabelecem ligações transversais entre as proteínas, mantendo, desse modo, uma imagem do tecido semelhante à *in vivo*.

Desidratação e Diafanização

Como uma grande fração dos tecidos é composta por água, é usada uma série de banhos de álcool em concentrações crescentes, começando com álcool 50% e subindo gradualmente até chegar a 100%, a fim de remover a água (**desidratação**). Os tecidos são, então, tratados com **xilol**, um produto químico miscível com parafina fundida. Este processo é denominado **diafanização**, pois os tecidos tornam-se transparentes no xilol.

Inclusão

A fim de distinguir as células de um tecido da matriz extracelular, o histologista precisa **incluir** os tecidos em um meio apropriado e cortá-los em cortes **finos**. Para a microscopia óptica, o meio de inclusão usual é a parafina. O tecido é colocado em um recipiente adequado contendo parafina fundida até tornar-se totalmente **infiltrado**. Uma vez impregnado com parafina, ele é colocado em um pequeno recipiente, coberto **com** parafina fundida e deixado até endurecer, formando um bloco de parafina contendo o tecido.

Microtomia

Depois de os blocos de tecido terem sido aparados de modo a remover o excesso em material de inclusão, eles são montados para a **microtomia**. Esta tarefa é efetuada usando um micrótomo, uma máquina equipada com uma lâmina e um braço que avança o bloco de tecido em incrementos **específicos**. Para a microscopia óptica, a espessura de cada corte é de cerca de 5 a 10 μm .

A microtomia também pode ser efetuada em espécimes congelados, seja em nitrogênio líquido seja por congelamento rápido no braço de um **criostato**. Estes blocos de tecido são montados em um meio para congelamento rápido e cortados a -20°C **com** uma lâmina de aço **pré-resfriada**. Os cortes são colocados em lâminas de vidro **pré-resfriadas** e corados com corantes **específicos** (ou tratados para estudos **histoquímicos** ou **imunocitoquímicos**).

Montagem e Coloração

Cortes de parafina são montados (colocados) em lâminas de vidro e corados **com** corantes solúveis em água, possibilitando a diferenciação dos vários componentes celulares.

Para a microscopia óptica convencional, os cortes são cortados **com** uma lâmina de aço inoxidável e **montados** em lâminas de vidro revestidas **com** um adesivo. Como muitos constituintes dos tecidos têm aproximadamente a mesma densidade óptica, eles precisam ser corados para a microscopia óptica. Para este tipo de microscopia, usam-se principalmente corantes solúveis em água. Por isso, a parafina precisa primeiro ser removida do corte, depois o tecido é reidratado e corado. Após a coloração, o corte é novamente desidratado para possibilitar que uma lamínula seja afixada de modo permanente usando um meio de montagem adequado. A lamínula não somente protege o tecido de danos como é necessária para a observação do corte ao microscópio.

Os vários tipos de corantes desenvolvidos para a visualização dos muitos componentes das células e dos tecidos podem ser agrupados em três classes:

- Corantes que diferenciam os componentes ácidos e básicos da célula
- Corantes especializados que diferenciam os componentes fibrosos da matriz extracelular
- Sais metálicos que precipitam nos tecidos formando depósitos de metal

Os corantes mais usados em histologia são a **hematoxilina e eosina (HE)**. A hematoxilina é uma base que cora preferencialmente os componentes ácidos da célula com uma tonalidade azulada. Como os ácidos desoxirribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA), o núcleo e as regiões do citoplasma ricas em ribossomos coram-se em **azul-escuro**; estes componentes são ditos **basófilos**. A eosina é um ácido que cora os componentes básicos da célula **com** uma cor **rósea**. Como muitos componentes citoplasmáticos têm pH básico, várias regiões do citoplasma se coram em rosa; estes elementos são ditos **acidófilos**. Muitos outros corantes também são usados na preparação de espécimes para estudo histológico (Quadro 1.1).

As moléculas de alguns corantes, tais como o **azul de toluidina**, polimerizam uma **com** a outra quando expostas a altas concentrações de poliânions do tecido. Estes agregados têm uma cor diferente daquela das moléculas individuais. Por exemplo, o azul de toluidina cora os tecidos em azul, exceto os que são ricos em poliânions (p.ex., matriz da cartilagem e os grânulos dos **mastócitos**), que se coram em **púrpura**. Um tecido ou componente celular que se cora em **púrpura** com este corante é dito ser **metacromático**, e que o azul de toluidina exibe **metacromasia**.

QUADRO 1.1 Reações e Corantes Histológicos Comuns

REAGENTES	RESULTADOS
Hematoxilina	<i>Azul</i> : núcleo; regiões ácidas do citoplasma; matriz da cartilagem
Eosina	<i>Rosa</i> : regiões básicas do citoplasma; fibras de colágeno
Tricrômico de Masson	<i>Azul-escuro</i> : núcleos <i>Vermelho</i> : músculo, queratina, citoplasma <i>Azul-claro</i> : mucinógeno, colágeno
Orceína, corante para fibras elásticas	<i>Castanho</i> : fibras elásticas
Weigert, corante para fibras elásticas	<i>Azul</i> : fibras elásticas
Coloração com prata	<i>Preto</i> : fibras reticulares
Hematoxilina férrica	<i>Preto</i> : estrias dos músculos, núcleos, hemácias
Ácido periódico-Schiff	<i>Magenta</i> : glicogênio e moléculas ricas em carboidratos
Corantes Wright e Giemsa	Usados para coloração diferencial das células do sangue <i>Rosa</i> : hemácias , grânulos dos eosinófilos <i>Púrpura</i> : núcleos dos leucócitos , grânulos dos basófilos <i>Azul</i> : citoplasma dos monócitos e linfócitos

Microscópio Óptico

O microscópio óptico é constituído por um arranjo específico de lentes, que possibilitam um grande aumento com boa resolução dos tecidos em observação.

O microscópio óptico atual utiliza um arranjo específico de grupos de lentes para aumentar uma imagem (Fig. 1.1). Em consequência do uso de mais de uma lente, este instrumento é denominado **microscópio composto**. A fonte de luz é uma lâmpada elétrica com filamento de tungstênio cuja luz o **condensador** concentra e focaliza.

O feixe de luz está localizado abaixo e é focalizado no espécime. A luz passa pelo espécime e entra em uma das lentes objetivas; estas lentes ficam em um revólver móvel localizado logo acima do espécime. Usualmente, em um revólver são disponíveis quatro objetivas, permitindo aumentos pequeno, médio, grande e de imersão em óleo. Geralmente, na maioria dos microscópios, as primeiras três lentes aumentam 4, 10 e 40 vezes, respectivamente, e são usadas sem imersão em óleo; a objetiva de imersão em óleo aumenta a imagem 100 vezes.

A imagem das objetivas é concentrada e é aumentada ainda mais pela ocular. Esta lente, em geral, aumenta a imagem por um fator de 10 — dando aumentos totais de 40, 100, 400 e 1.000 vezes — e focaliza a imagem resultante na retina do olho.

A **focalização** da imagem é feita usando botões que movem as objetivas para cima e para baixo, acima do espécime. O botão

para macrofocalização move a objetiva em incrementos maiores do que o botão de microfocalização. É interessante observar que a imagem projetada na retina está invertida da direita para a esquerda e de cima para baixo.

A qualidade de uma imagem depende não somente da capacidade da lente de aumentar, mas também de sua **resolução** — a capacidade da lente de mostrar que dois objetos distintos estão separados por uma distância. A qualidade da lente depende de quão próximo sua resolução se aproxima do limite teórico de $0,25 \lambda_{\text{nm}}$, uma restrição determinada pelo comprimento de onda da luz visível.

Há vários tipos de microscópios ópticos, que se distinguem pelo tipo de luz usada como fonte de luz e pela maneira pela qual eles usam a fonte de luz. Entretanto, somente é exigido da maioria dos estudantes de histologia que reconheçam imagens obtidas em um microscópio óptico composto, microscopia eletrônica de transmissão e microscopia eletrônica de varredura; por isso, não discutiremos os outros tipos de microscopia.

Técnicas de Visualização Digital

As técnicas de visualização digital utilizam a tecnologia do computador para capturar e manipular imagens histológicas.

O advento da tecnologia do computador criou um meio de captura de imagens digitais sem o uso de filme fotográfico. Apesar de este método de captura de imagens ainda

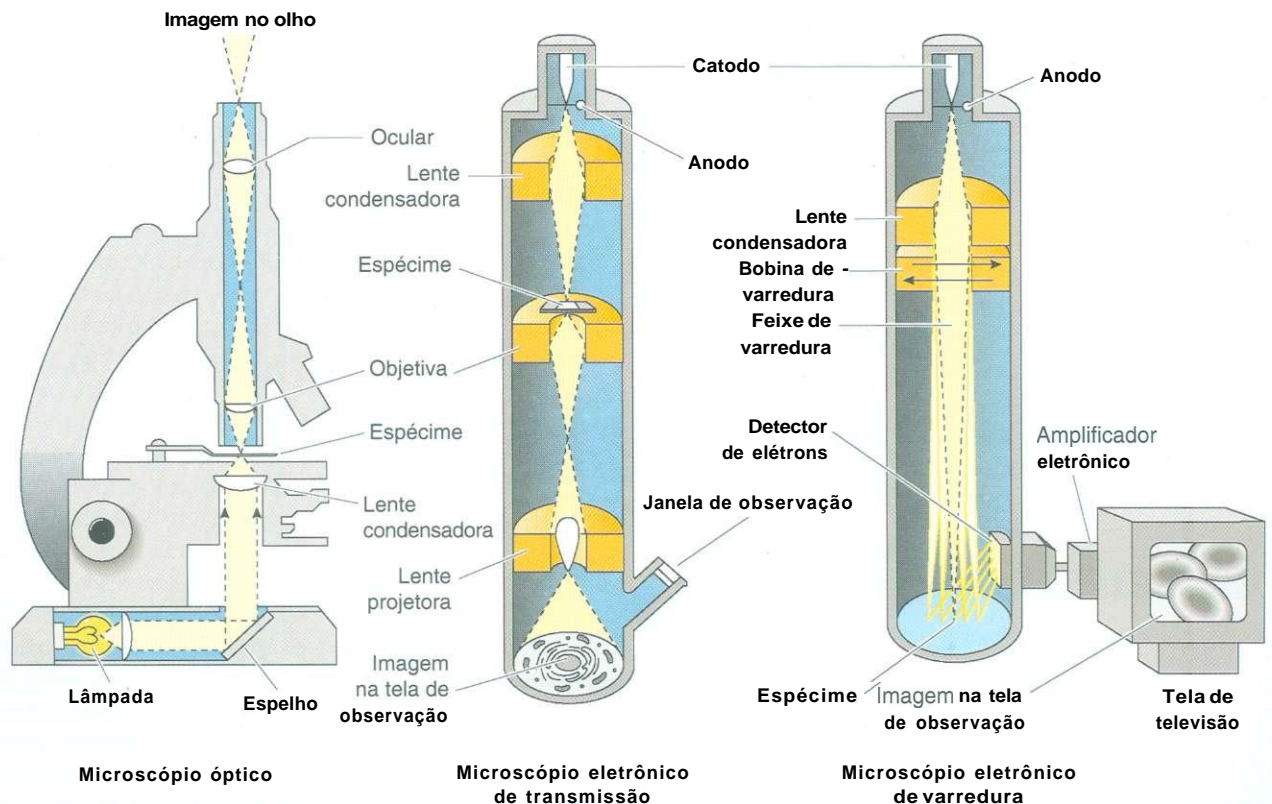


Fig. 1.1 Comparação entre os microscópios óptico, eletrônicos de transmissão e de varredura.

não poder competir com a tecnologia do filme, ele tem muitas vantagens que o tornam um instrumento valioso, por exemplo:

- Visualização imediata de uma imagem capturada
- Modificação digital da imagem
- Capacidade de destacar a imagem usando "software" disponível comercialmente

Além disso, como estas imagens são armazenadas em formato digital, centenas delas podem ser arquivadas em um único disco CD-ROM e sua recuperação é quase instantânea. Finalmente, seu formato digital possibilita a transmissão eletrônica destas imagens pelo correio eletrônico, ou sua distribuição via Internet.

Interpretação dos Cortes Histológicos

Uma das capacidades mais difíceis, frustrantes e demoradas necessárias na histologia é aprender a visualizar um corte em duas dimensões em três dimensões. Ao imaginar um tubo de borracha encurvado, como mostrado na Fig. 1.2, e obter um corte fino deste tubo, torna-se claro que o objeto em três dimensões não é necessariamente visualizado por *nenhum* dos desenhos em duas dimensões. Entretanto, observando todos os cortes desenhados a partir do tubo encurvado, é possível reconstruir mentalmente a imagem tridimensional correta.

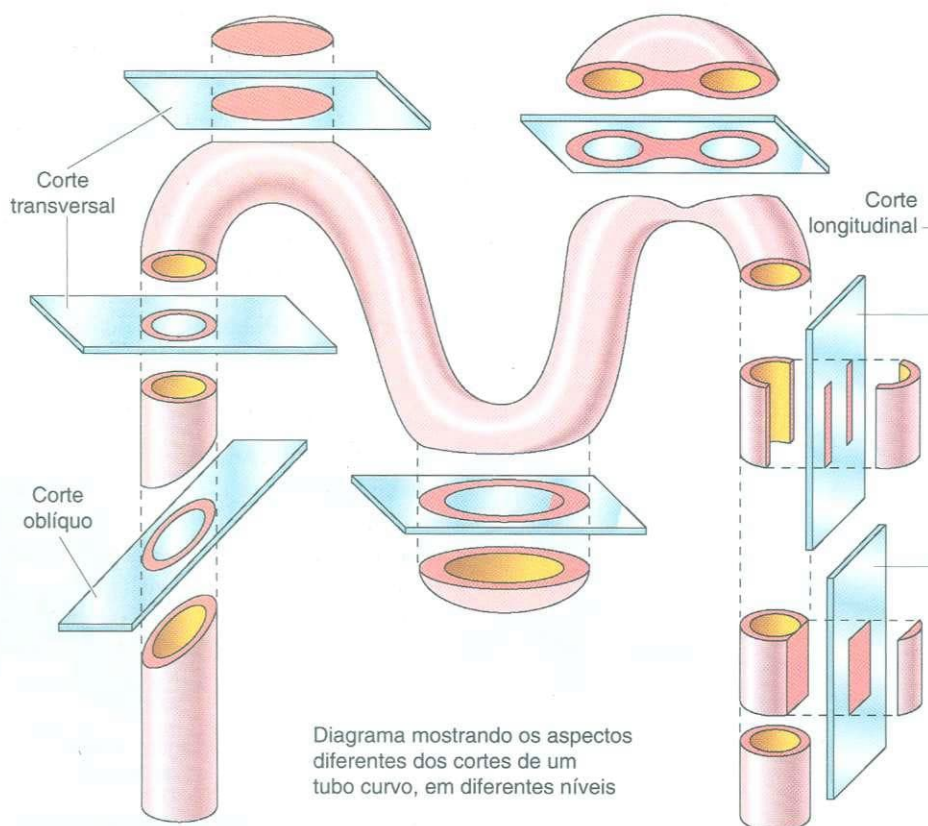


Fig. 1.2 A histologia requer a reconstrução mental de imagens bidimensionais em um sólido tridimensional, do qual os cortes foram obtidos. Neste diagrama, um tubo curvo foi cortado em vários planos para ilustrar a relação entre uma série de cortes bidimensionais e a estrutura tridimensional.

Técnicas Avançadas de Visualização

Histoquímica

A histoquímica é um método de coloração de tecidos que dá informação sobre a presença e localização de macromoléculas intra- e extracelulares.

Constituintes químicos específicos de tecidos e células podem ser localizados pelo método da **histoquímica** e **citoquímica**. Estes métodos tiram proveito da atividade **enzimática**, **reatividade** química e de outros fenômenos físico-químicos associados ao constituinte que interessa. As reações de interesse são monitoradas pela formação de um precipitado insolúvel que toma uma determinada cor. Frequentemente, a histoquímica é realizada em tecidos congelados e pode ser usada tanto para a microscopia óptica como para a eletrônica.

Uma reação histoquímica comum usa o reagente ácido **periódico-Schiff (PAS)**, que forma um precipitado magenta com as moléculas ricas em **glicogênio** e com as ricas em **carboidratos**. Para ter certeza de que a reação é específica para o glicogênio, cortes consecutivos são tratados **com** amilase. Desta maneira, os cortes não tratados com amilase mostrarão um precipitado magenta, enquanto os cortes tratados **com** amilase apresentarão ausência na mesma região.

Apesar de enzimas poderem ser localizadas por técnicas histoquímicas, é o produto da reação enzimática, e não a própria

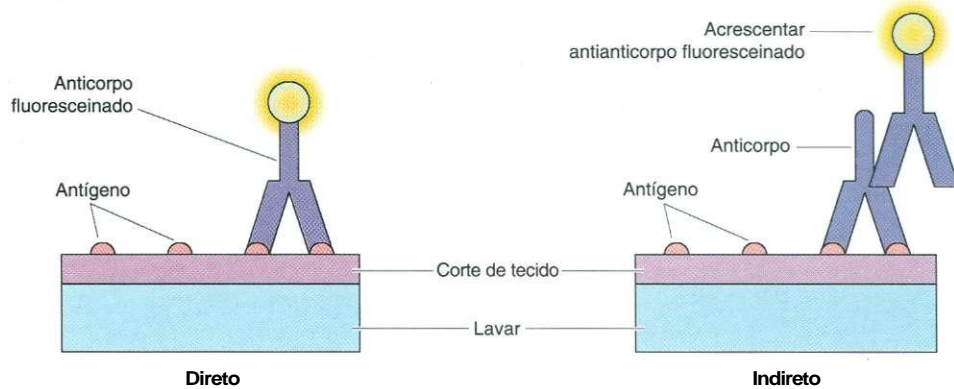


Fig. 1.3 Métodos direto e indireto de imunocitoquímica. À esquerda, Um anticorpo contra o antígeno foi marcado com um corante fluorescente e observado em um microscópio de fluorescência. A fluorescência aparece somente nos locais do anticorpo. À direita, Anticorpos marcados com fluoresceína preparados contra um anticorpo que reage com um determinado antígeno. Quando observada ao microscópio de fluorescência, a região de fluorescência representa o local do anticorpo.

enzima, que é visualizado. O reagente é preparado de modo a precipitar o produto no local da reação, e é visível como um depósito metálico ou colorido.

Imunocitoquímica

A imunocitoquímica usa anticorpos com fluoresceína e antianticorpos para obter uma localização intra- e extracelular mais precisa de macromoléculas do que é possível com a histoquímica.

Apesar de a histoquímica permitir uma localização relativamente boa de algumas enzimas e macromoléculas nas células e tecidos, o uso da **imunocitoquímica** torna possível alcançar uma localização mais precisa. Este procedimento requer a obtenção de um anticorpo contra uma macromolécula determinada, que se deseja localizar, e marcar o anticorpo com um corante fluorescente como a fluoresceína ou a rodamina.

Há dois métodos para realizar a marcação com anticorpos: **direto** e **indireto**. No método direto (Fig. 1.3) o anticorpo contra a macromolécula é marcado com um corante fluorescente. A seguir este anticorpo reage com a macromolécula, e o complexo resultante pode ser observado em um microscópio de fluorescência (Fig. 1.4).

No método indireto (ver Fig. 1.3) um anticorpo com marcação fluorescente é preparado contra o anticorpo primário específico para a macromolécula de interesse. Tendo o anticorpo primário reagido com o antígeno, o anticorpo marcado é, então, acrescentado, e reage com o complexo antígeno-anticorpo original, formando um complexo secundário visível pela microscopia de fluorescência (Fig. 1.5). O método indireto é mais sensível do que o método direto porque numerosos antianticorpos marcados ligam-se ao anticorpo primário tornando mais fácil visualizá-lo. Além disso, o método indireto não exige a marcação do anticorpo primário que, frequentemente, é disponível somente em quantidades limitadas.

A imunocitoquímica pode ser usada em espécimes para microscopia eletrônica marcando o anticorpo com ferritina,

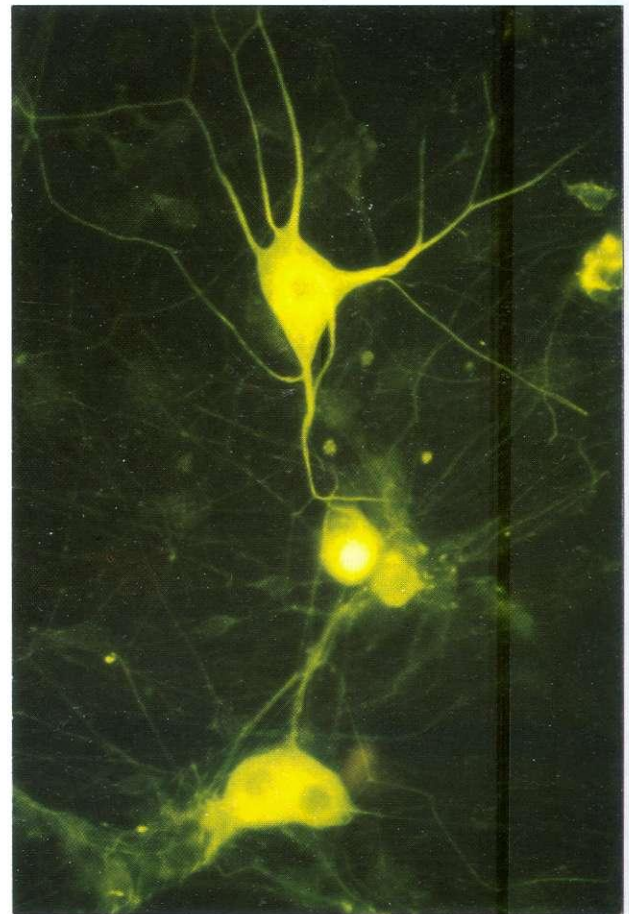


Fig. 1.4 Exemplo de imunocitoquímica direta. Neurônios do gânglio cervical superior de rato, mantidos em cultura, foram imunocorados com anticorpo marcado com composto fluorescente específico para o receptor da insulina. As áreas brilhantes correspondem aos locais onde o anticorpo ligou-se aos receptores da insulina. O padrão da coloração indica que os receptores estão localizados em todo o citoplasma do soma e dos prolongamentos, mas estão ausentes do núcleo. (De James S. Patel N, Thomas P. Burnstock G: Immunocytochemical localisation of insulin receptors on rat superior ganglion neurons in dissociated cell culture. J Anat 182:95-100, 1993.)

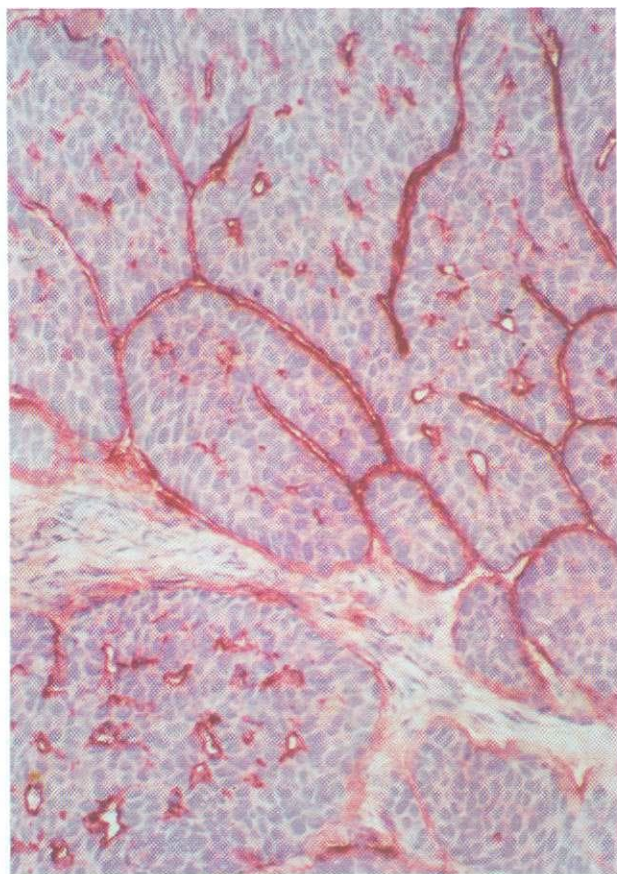


Fig. 1.5 Imunocitoquímica indireta. Anticorpos fluorescentes foram preparados contra anticorpos primários contra colágeno tipo IV, a fim de demonstrar a presença de uma lâmina basal contínua na interface entre acúmulos de células malignas e o tecido conjuntivo circundante. (De Kopf-Maier P, Schroter-Kermani C: Distribution of type VII collagen in xenografted human carcinomas. Cell Tissue Res 272:395- 405, 1993. Copyright Springer-Verlag.)

uma molécula elétron-opaca, em vez de marcar com um corante fluorescente. A marcação com ferritina pode ser usada com o método direto e com o indireto.

Radioautografia

A radioautografia é um método que usa macromoléculas que incorporaram isótopos radioativos, que são então visualizadas cobrindo-se o espécime com uma emulsão fotográfica.

Radioautografia (auto-radiografia) é um método particularmente útil para a localização e o estudo de uma sequência temporal específica de eventos. Este método requer a incorporação de um isótopo radioativo — mais comumente o trítio (^3H) — pelo composto a ser estudado (Fig. 1.6). Um exemplo seria o uso de um aminoácido tritiado para acompanhar a síntese e o empacotamento de proteínas. Depois da radiomarkação, o composto é injetado em um animal e espécimes de tecido são colhidos em vários intervalos de tempo previamente escolhidos. O tecido é processado da maneira usual e colocado em uma lâmina de vidro; entretanto, em vez de o tecido ser coberto com uma lamínula, ele é recoberto com uma

delgada camada de emulsão fotográfica. O tecido é colocado em uma caixa escura durante alguns dias ou semanas, durante os quais partículas emitidas pelo isótopo radioativo atingem a emulsão sobre os locais da célula em que o isótopo está localizado. A emulsão é revelada e fixada por técnicas fotográficas e pequenos grãos de prata ficam nas porções expostas da emulsão. O espécime é então lacrado com uma lamínula e observado em um microscópio óptico. Os grãos de prata ficam localizados sobre as regiões do espécime que incorporaram o composto radioativo.

A radioautografia tem sido usada para acompanhar a incorporação temporal de prolina tritiada na membrana basal sob as células endodérmicas do saco vitelino (ver Fig. 1.6). Uma

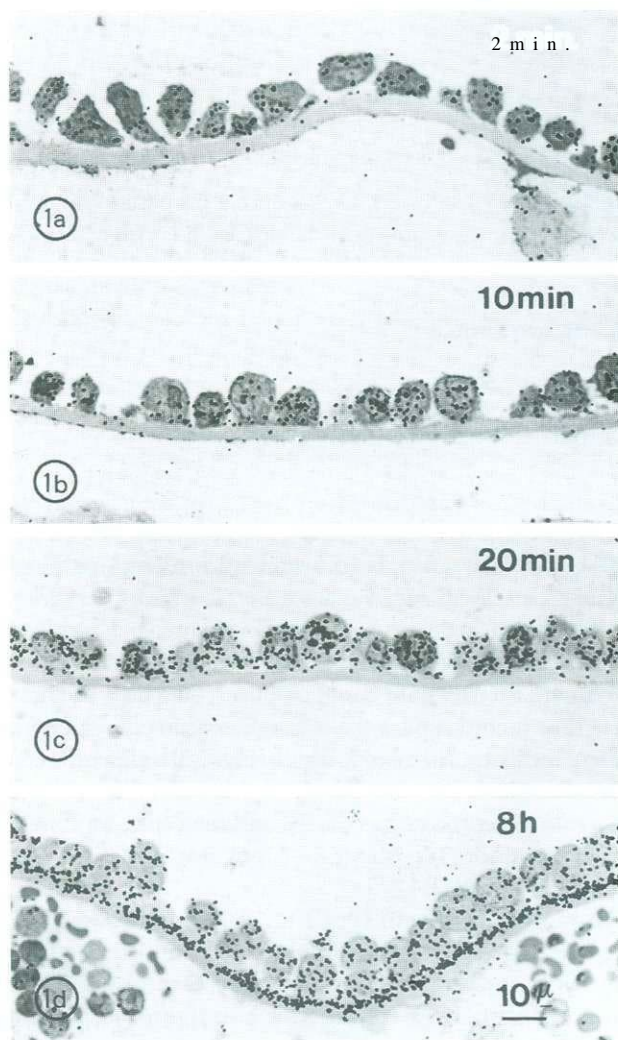


Fig. 1.6 Radioautografia. Observação com microscopia óptica da incorporação de prolina tritiada pela membrana basal como função do tempo subsequente à injeção de prolina tritiada. Nas fotografias a c, os grãos de prata (pontos pretos) estão localizados principalmente nas células endodérmicas; entretanto, após 8 horas (d) os grãos de prata também estão localizados na membrana basal. A presença de grãos de prata indica a localização da prolina tritiada. (De Mazariegos MR, Leblond CP, van der Rest M: Radioautographic tracing of ^3H -proline in endodermal cells of the parietal yolk sac as an indicator of the biogenesis of basement membrane components. Am J Anat 179:79-93, 1987. Copyright © 1987. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

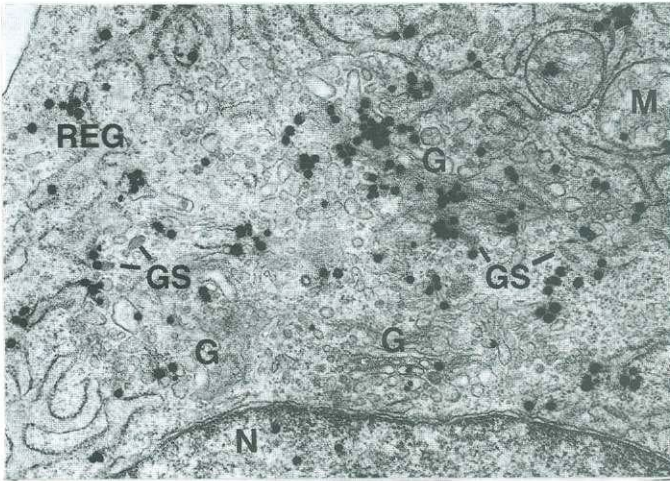


Fig. 1.7 Radioautografia. Nesta micrografia eletrônica de uma célula do endoderma do saco vitelino, grãos de prata (semelhantes aos da Fig. 1.6), representando a presença de prolina tritiada, aparecem sobre o retículo endoplasmático granular (REG), aparelho de Golgi (G) e grânulos de secreção (GS). O colágeno tipo IV, rico em prolina, é sintetizado pelas células do endoderma e liberado na membrana basal. A prolina tritiada está mais concentrada nas organelas envolvidas com a síntese protéica. (De Mazariegos MR, Leblond CP, van der Rest M: Radioautographic tracing of ^3H -proline in endodermal cells of the parietal yolk sac as an indicator of the biogenesis of basement membrane components. Am J Anat 179:79-93, 1987. Copyright © 1987. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

adaptação do método da radioautografia para a microscopia eletrônica foi usada para mostrar que a prolina tritiada aparece primeiro no citossol das células endodérmicas, depois vai para o retículo endoplasmático granular, a seguir, para o aparelho de Golgi, para vesículas e, finalmente, para a matriz extracelular (Fig. 1.7). Desta maneira, foi demonstrada visualmente a seqüência de eventos que ocorrem durante a síntese do colágeno tipo IV — a principal proteína da lâmina densa da lâmina basal.

MICROSCOPIA ELETRÔNICA

O uso de elétrons como fonte de luz na microscopia eletrônica torna possível alcançar aumentos e resoluções de muito maior magnitude do que a possibilitada pela microscopia óptica.

Na microscopia óptica, as lentes ópticas focalizam luz visível (um feixe de fótons). Nos microscópios eletrônicos, eletromagnetos exercem a função de focalizar um feixe de elétrons. Como o comprimento de onda de um feixe de elétrons é muito menor do que o da luz visível, teoricamente os microscópios eletrônicos são capazes de focalizar dois objetos separados por 0,005 nm. Na prática, entretanto, a resolução do **microscópio eletrônico de transmissão (TEM)** é de cerca de 0,2 nm, ainda assim mais de 1.000 vezes maior do que a resolução do microscópio óptico composto. A resolução do **microscópio eletrônico de varredura** é de cerca de 10 nm, consideravelmente menor do que a dos instrumentos de transmissão.

Além disso, os microscópios eletrônicos modernos podem aumentar um objeto até 150.000 vezes; este aumento é suficientemente poderoso para ver macromoléculas individuais tais como o DNA e a miosina.

Microscopia Eletrônica de Transmissão

A microscopia eletrônica de transmissão usa cortes muito mais delgados em comparação com os da microscopia óptica e, para corar os tecidos, requer técnicas de precipitação de metais pesados e não corantes solúveis.

A preparação de espécimes de tecido para a microscopia eletrônica de transmissão envolve os mesmos passos básicos que os da microscopia óptica. Fixadores especiais foram desenvolvidos para serem usados para a microscopia eletrônica de transmissão, pois o maior poder de resolução do microscópio eletrônico requer uma ligação mais fina e específica entre as proteínas. Estes fixadores, que incluem soluções tamponadas de **glutaraldeído, paraformaldeído, tetróxido de ósmio e permanganato de potássio**, não somente preservam detalhes estruturais finos, mas também agem como corantes elétrondensos, que tornam possível observar tecidos com o feixe de elétrons.

Como o poder de penetração destes fixadores em tecidos a fresco é ainda menor do que os da microscopia óptica, pedaços relativamente pequenos de tecido são infiltrados em grandes volumes de fixadores. Em geral, os blocos de tecido para a microscopia eletrônica não são maiores do que 1 mm³. Foram criados meios de inclusão **apropriados**, tais como a resina **epoxi**, de modo que os tecidos incluídos em plástico podem ser cortados em cortes extremamente delgados (ultrafinos) (25 a 100 nm), que não absorvem o feixe de elétrons.

Feixes de elétrons são produzidos em uma câmara com vácuo pelo aquecimento de um filamento de tungstênio, o **catodo**. Os elétrons são atraídos por uma placa redonda de metal com um furo central, o **anodo**, de carga positiva. Com uma carga diferencial de cerca de 60.000 volts, colocada entre o catodo e o anodo, os elétrons que passam pelo furo do anodo têm uma grande energia **cinética**.

O feixe de elétron é focalizado sobre o espécime por meio de eletroímãs, análogos ao condensador da microscopia óptica (ver Fig. 1.1). Como o tecido está corado com metais pesados, que se precipitam preferencialmente sobre membranas lipídicas, os elétrons perdem parte de sua energia cinética ao interagirem com o tecido. Quanto mais pesado o metal encontrado por um elétron, menor a energia que o elétron conservará.

Os elétrons que passam pelo espécime são submetidos a vários campos eletromagnéticos de vários eletroímãs, que focalizam o feixe sobre uma placa fluorescente. Quando os elétrons atingem a placa fluorescente, sua energia cinética é convertida em pontos de luz cuja intensidade é uma função direta da energia cinética do elétron. É possível fazer um registro permanente da imagem resultante substituindo a placa fluorescente por um filme eletrossensível e obtendo um negativo do qual pode ser feita uma fotomicrografia em preto e branco.

Microscopia Eletrônica de Varredura

A microscopia eletrônica de varredura cria uma imagem tridimensional do espécime.

Ao contrário da microscopia eletrônica de transmissão a microscopia eletrônica de varredura é usada para observar a superfície de um espécime sólido. Usando esta técnica, é possível ver uma imagem tridimensional do objeto. Usualmente, o objeto a ser observado é preparado de um modo especial que torna possível o depósito de uma delgada camada de um metal pesado, como ouro ou paládio, sobre a superfície do espécime.

Quando um feixe de elétrons varre a superfície do objeto, alguns (elétrons com difusão retrógrada) são refletidos e outros (elétrons secundários) são emitidos pela cobertura de metal pesado. Ambos os tipos de elétrons são capturados por detectores de elétrons e são interpretados, comparados e mostrados em um monitor como uma imagem tridimensional (ver Fig. 1.1). É possível tornar a imagem permanente fotografando-a ou capturando-a em forma digital para armazenamento em um computador.

Técnica de Criofratura

A estrutura macromolecular dos aspectos internos das membranas é mostrada pelo método da **criofratura** (Fig. 1.8). Espécimes tratados com criopreservativos e congelados rapidamente não formam cristais de gelo durante o processo do congelamento; por isso, o tecido não sofre danos mecânicos. Quando o tecido congelado é atingido por uma lâmina supercongelada, ele é fraturado ao longo de planos de **clivagem**, que são as regiões com menos ligações moleculares; nas células, a fratura ocorre, freqüentemente, entre os folhetos interno e externo das membranas.

A face fraturada é coberta em um ângulo por platina e carbono evaporados, formando acúmulos de platina em um lado de uma saliência e ausência de acúmulo do lado oposto, próximo da saliência, gerando, desse modo, uma réplica da superfície. O tecido é, então, digerido e a réplica examinada em microscópio eletrônico de transmissão. Este método permite a visualização de proteínas transmembrana da membrana celular (ver Fig. 1.8).

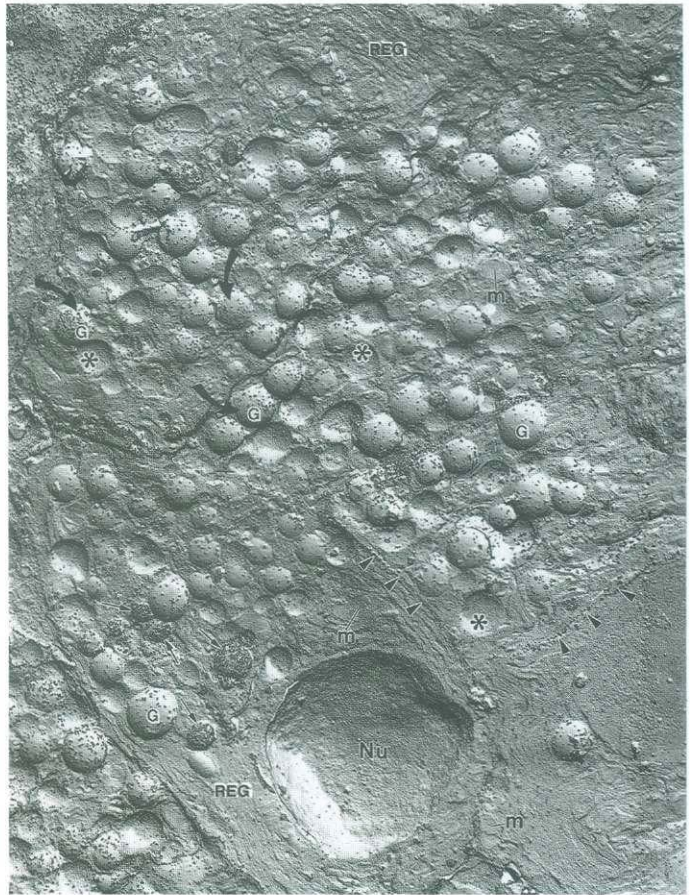


Fig. 1.8 Citoquímica e freeze etching. Réplica de uma fratura marcada de uma célula acinosa do pâncreas de rato. Resíduos de *N*-acetil-*D*-galactosamina foram localizados usando o complexo lectina de *Helix pomatia*-ouro, que aparece como pontos pretos na imagem. O núcleo (Nu) aparece como uma depressão, o retículo endoplasmático granular (REG) como linhas paralelas e os grânulos de secreção (G) como pequenas elevações ou depressões. As elevações (IG) representam a face E da hemimembrana e as depressões (asterisco) representam a face P da membrana do grânulo de secreção. (De Kan FWK, Bendayan M: Topographical and planar distribution of *Helix pomatia* lectin-binding glycoconjugates in secretory granules and plasma membrane of pancreatic acinar cells of the rat: Demonstration of membrane heterogeneity. Am J Anat 185:165-176, 1989. Copyright © 1989. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Citoplasma

As **células** são as unidades básicas funcionais dos organismos complexos. As células que estão relacionadas entre si, ou são semelhantes umas **com** as outras, assim como as células que funcionam de um determinado modo, ou servem a um propósito comum, agrupam-se formando **tecidos**. Os quatro tecidos básicos (epitélio, tecidos conjuntivos, músculo e tecido nervoso), que constituem o corpo, estão associados formando os **órgãos** que, por sua vez, estão unidos em **sistemas de órgãos**. A tarefa de cada sistema de órgãos é específica, pois realiza um conjunto de funções associadas, tais como digestão, reprodução, ou respiração.

Apesar de o corpo humano ser composto por mais de 200 tipos diferentes de células, cada um realizando uma função diferente, todas as células possuem algumas características comuns e que podem ser descritas em termos gerais. Cada célula está envolvida por uma membrana plasmática bilipídica, possui organelas que lhe possibilitam exercer suas funções, sintetizar macromoléculas para uso próprio ou para exportação, produzir energia, e é capaz de comunicar-se **com** outras células (Figs. 2.1 a 2.4).

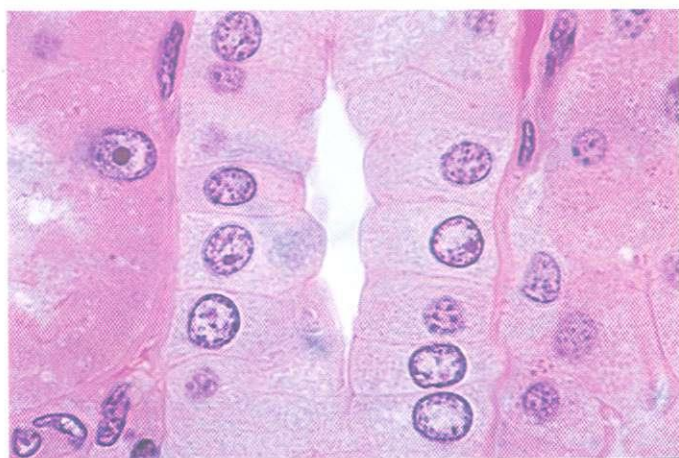


Fig. 2.1 Fotomicrografia óptica de células de macaco típicas (975X). Notar o núcleo azul e o citoplasma róseo. Os limites de células individuais são facilmente visíveis.

O **protoplasma**, a substância viva da célula, está subdividido em dois **compartimentos**: **citoplasma**, que se estende da membrana plasmática ao envoltório nuclear, o **carioplasma**, a substância que forma o conteúdo do núcleo. O citoplasma é estudado em detalhes neste capítulo; o núcleo é discutido no Cap. 3.

A **água** constitui a maior parte do citoplasma e na qual vários compostos químicos, orgânicos e inorgânicos estão dissolvidos e/ou em suspensão. Esta suspensão de fluido é denominada **citossol**. Este contém **organelas**, estruturas **metabolicamente** ativas, que realizam funções distintas (Figs. 2.5 e 2.6). Adicionalmente, a forma das células, sua capacidade de se movimentar e as vias intracelulares dentro das células são mantidas por um sistema de túbulos e filamentos denominado **citoesqueleto**.

Finalmente, as células contêm **inclusões**, que constituem subprodutos do metabolismo, formas de armazenamento de vários nutrientes, ou cristais e pigmentos inertes. Os seguintes tópicos discutem a estrutura e as funções dos principais constituintes das organelas, do citoesqueleto e das inclusões.

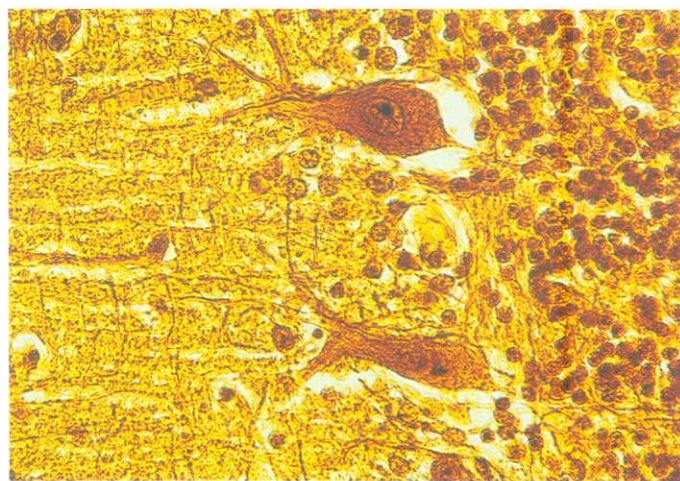


Fig. 2.2 Células de Purkinje do cerebelo de macaco (540X). Observar os longos prolongamentos ramificados (dendritos) destas células. O núcleo está localizado na porção mais larga da célula.

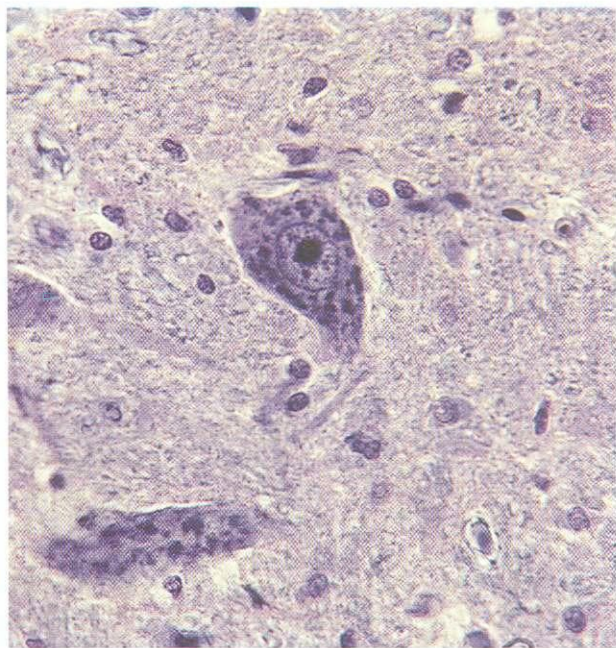


Fig. 2.3 Neurônios motores da medula espinhal humana (540×). Estas células nervosas têm numerosos prolongamentos (axônios e dendritos). São claramente visíveis o núcleo, central, e o grande nucléolo, único. Os corpos de Nissl (retículo endoplasmático granular) são as características mais salientes do citoplasma.

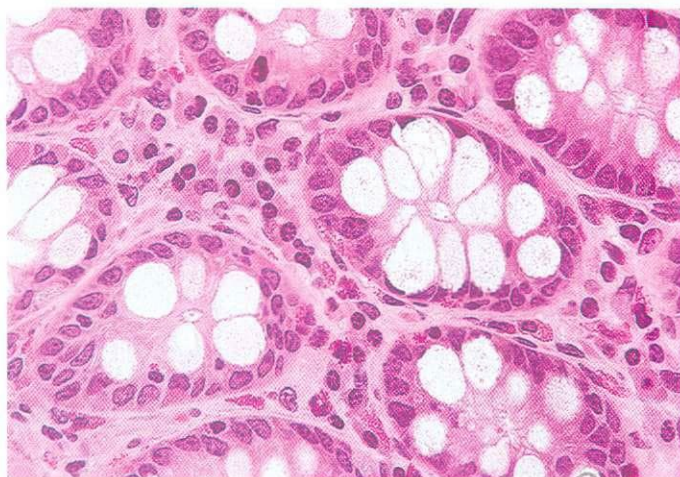


Fig. 2.4 Células caliciformes do cólon de macaco (540×). Algumas células, tais como as células caliciformes, são especializadas na secreção de materiais. Estas células acumulam mucinogênio, que ocupa grande parte do volume celular, e depois o libera na luz do intestino. Durante o processamento do tecido, o mucinogênio é extraído deixando espaços vazios.

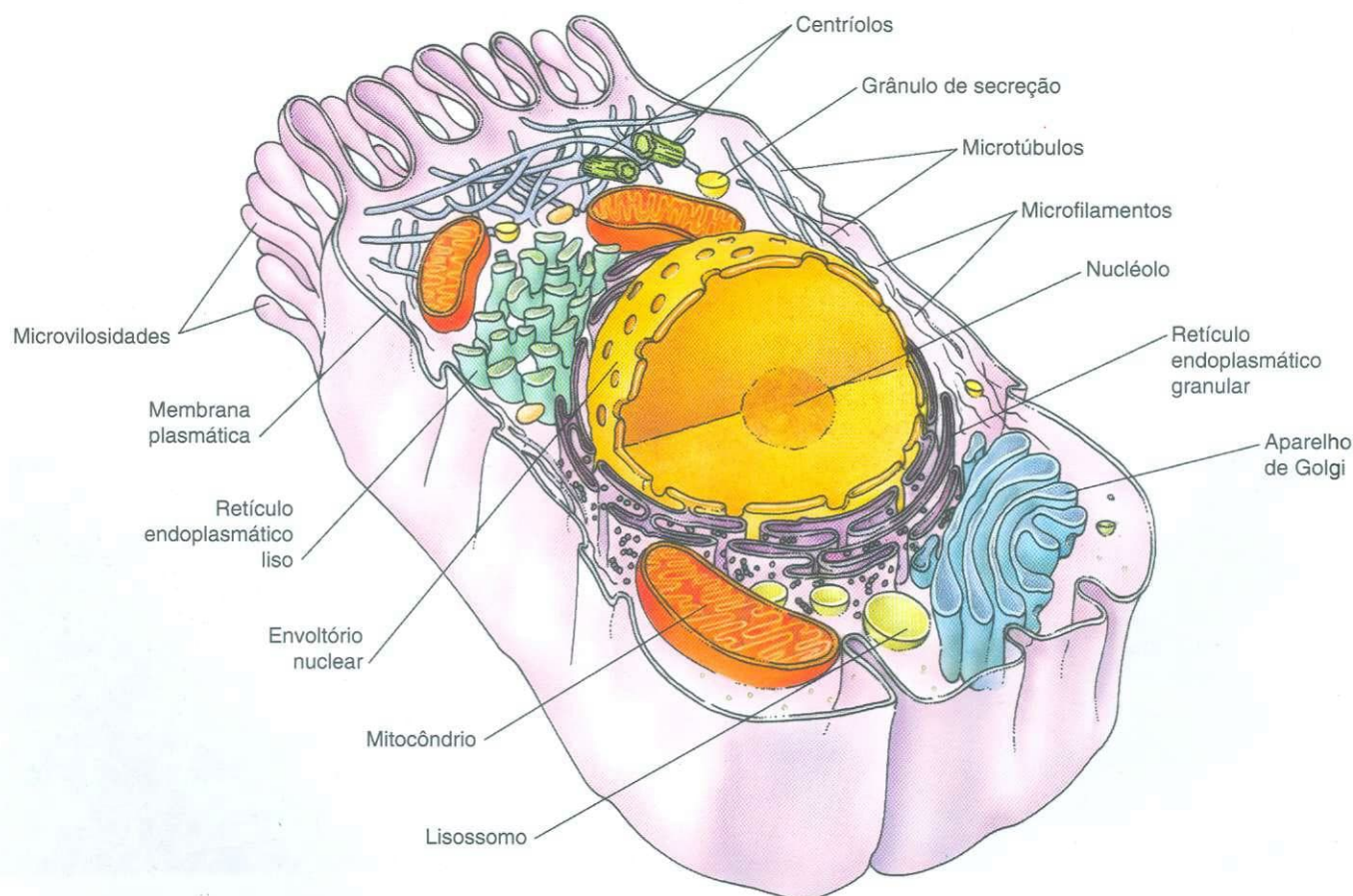


Fig. 2.5 Diagrama esquemático tridimensional de uma célula ideal, tal como vista ao microscópio eletrônico de transmissão. São mostrados várias organelas e elementos do citoesqueleto.

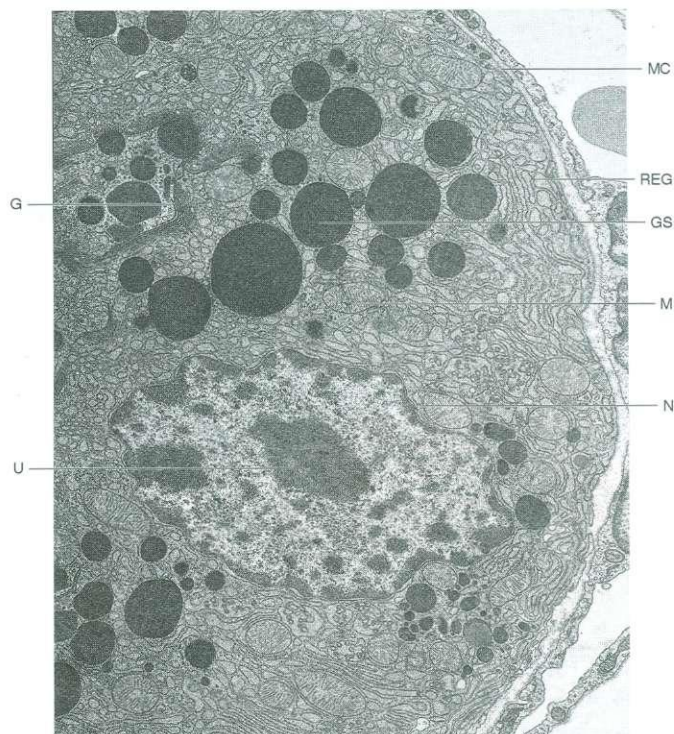


Fig. 2.6 Micrografia eletrônica de uma célula acinosa da glândula uretral de camundongo ilustrando o aspecto de algumas organelas (11.327X). M, Mitocôndrios; G, aparelho de Golgi; N, núcleo; U, nucléolo; GS, grânulo de secreção; REG, retículo endoplasmático granular; MC, membrana celular. (De Parr MB, Ren HP, Kepple L, *et al.*: Ultrastructure and morphometry of urethral glands in normal, castrated and testosterone-treated castrated mice. Anat Rec 236:449-458, 1993. Copyright © 1993. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

ORGANELAS

As organelas são estruturas celulares, metabolicamente ativas, que executam funções específicas.

Apesar de algumas organelas terem sido descobertas por microscopistas ópticos, sua estrutura e sua função somente foram elucidadas após o advento da microscopia eletrônica, das técnicas de isolamento, e de procedimentos bioquímicos e histoquímicos sensíveis. Em consequência da aplicação destes métodos, sabe-se agora que as membranas das organelas são constituídas por uma bicamada fosfolipídica, que não somente divide a célula em compartimentos, mas também cria grandes áreas de superfície para as reações bioquímicas essenciais para a manutenção da vida.

Membrana Celular

A membrana celular forma uma barreira seletivamente permeável, que separa o citoplasma do meio externo.

Todas as células estão envolvidas por uma **membrana celular** (também denominada **membrana plasmática**, ou **plasmalema**) que funciona:

- Mantendo a integridade celular
- Controlando os movimentos de substâncias para dentro e para fora da célula (permeabilidade seletiva)
- Regulando as interações célula-célula
- Reconhecendo, através de receptores, antígenos, células estranhas, assim como células alteradas
- Agindo como uma interface entre o citoplasma e o meio externo
- Estabelecendo sistemas transportadores de moléculas específicas
- Fazendo a transdução de sinais externos, físicos ou químicos para eventos intracelulares

As membranas celulares não são visualizadas com a microscopia óptica. Nas micrografias eletrônicas, o plasmalema mostra ter cerca de 7,5 nm de espessura e aparece como uma estrutura trilaminar com duas linhas delgadas densas e uma área clara entre ambas. Cada camada tem cerca de 2,5 nm de espessura e toda a estrutura é denominada **unidade de membrana** (Fig. 2.7). A linha densa interna (citoplasmática) constitui o **folheto interno**; a linha densa externa é o **folheto externo**.

Composição Molecular

O plasmalema é constituído por uma bicamada fosfolipídica à qual estão associadas proteínas integrais e periféricas.

Cada folheto é constituído por uma camada monomolecular de **fosfolipídios** e **proteínas** associadas, geralmente na proporção de 1:1 por peso. Entretanto, em alguns casos, tais como a bainha de mielina, o componente lipídico pesa mais do que o componente protéico na razão de 4:1. Os dois folhetos que constituem a **bicamada lipídica**, na qual as **proteínas** estão em suspensão, constituem a estrutura básica de todas as membranas celulares (Fig. 2.8).

Cada **molécula de fosfolipídio** da bicamada lipídica é composta por uma **cabeça polar**, localizada na superfície da membrana, e duas longas cadeias **apolares** de ácido graxo, que se



Fig. 2.7 Junção entre duas células demonstra as estruturas trilaminares das duas membranas celulares (240.000X). (De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

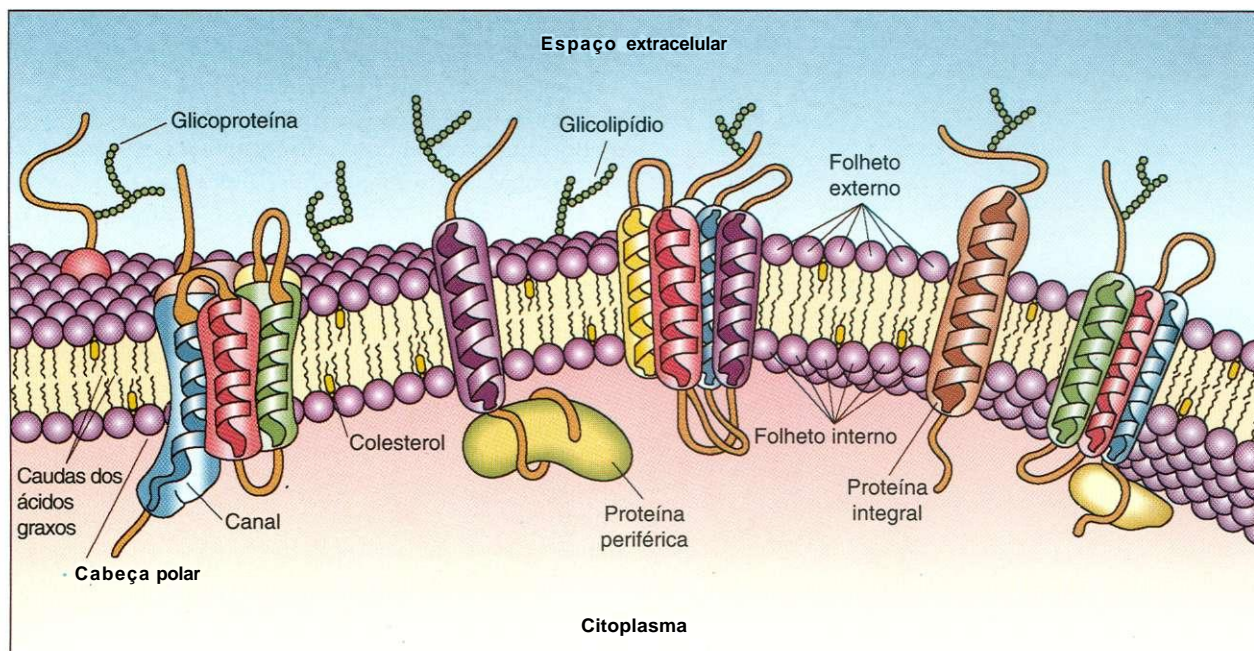


Fig. 2.8 Representação diagramática tridimensional do modelo do mosaico fluido da membrana celular.

projetam para o centro do plasmalema (ver Fig. 2.8). As cadeias apolares de ácido graxo ficam uma de frente para a outra, dentro da membrana, e formam ligações co-валentes fracas, mantendo unida a camada bilipídica. Como a molécula de fosfolípido é constituída por uma cabeça **hidrófila** e uma cauda **hidrófoba**, ela é dita **anfipática**.

As cabeças polares são compostas por **glicerol**, ao qual um grupo nitrogenado com carga positiva está ligado através de um **grupo fosfato** de carga negativa. As duas cadeias de ácidos graxos, das quais geralmente somente uma é saturada, estão ligadas de modo co-валente ao glicerol. Outras moléculas anfipáticas, como **glicolípídios** e **colesterol**, também estão presentes na membrana celular. As moléculas não saturadas de ácido graxo aumentam a **fluidez** da membrana, enquanto o colesterol a diminui.

Os componentes protéicos do plasmalema ocupam toda a espessura da bicamada lipídica, constituindo as **proteínas integrais**, ou estão presos ao lado citoplasmático da bicamada lipídica, constituindo as proteínas periféricas. Como a maioria das proteínas integrais cruza toda a espessura da membrana, elas também são denominadas **proteínas transmembrana**. As partes das proteínas transmembrana que se projetam no citoplasma ou no espaço extracelular são constituídas por aminoácidos **hidrófilos**, enquanto a parte intramembrana é constituída por aminoácidos **hidrófobos**. Com freqüência, as proteínas transmembrana formam canais iônicos e proteínas carregadores que facilitam a passagem de **íons** e moléculas específicos através da membrana celular.

Muitas destas proteínas são bastante longas e estão dobradas de modo a cruzarem várias vezes a membrana e, por este motivo, são denominadas **proteínas integrais com vários segmentos transmembrana** (*multipass proteins*) (ver Fig.

2.8). Comumente, as regiões citoplasmática e extracitoplasmática destas proteínas possuem sítios receptores específicos para determinadas **moléculas sinalizadoras**. Tendo reconhecido estas moléculas através destes sítios receptores, as proteínas integrais podem mudar sua conformação e realizar uma função específica.

Como as mesmas proteínas integrais da membrana têm a capacidade de flutuar como um *iceberg* em um mar de fosfolípídios, este modelo é denominado **modelo mosaico fluido** da estrutura da membrana. Entretanto, freqüentemente a mobilidade das proteínas integrais é limitada, especialmente nas células polarizadas, nas quais determinadas regiões da célula exercem funções especializadas.

Usualmente, as proteínas periféricas não formam ligações co-валentes, seja com as proteínas integrais, seja com os componentes **fosfolipídicos** da membrana celular. Apesar de, geralmente, elas estarem localizadas no lado citoplasmático da membrana celular, ocasionalmente, podem estar na superfície extracelular. Estas proteínas podem formar ligações com as moléculas fosfolipídicas ou com as proteínas transmembrana. Com freqüência, estão associadas ao sistema mensageiro secundário da célula (ver adiante), ou com o aparelho do citoesqueleto.

Usando técnicas de criofatura, é possível cindir a membrana plasmática em seus dois folhetos e observar as superfícies hidrófobas (Figs. 2.9 e 2.10). A superfície externa do folheto interno é denominada **face-P** (mais próxima do **protoplasma**); a superfície interna do folheto externo é denominada **face-E** (mais próxima do espaço extracelular). A microscopia eletrônica de membranas plasmáticas submetidas à criofatura mostra que as proteínas integrais, visualizadas pelo sombreamento de réplicas, são mais numerosas na face-P do que na face-E (ver Fig. 2.10).

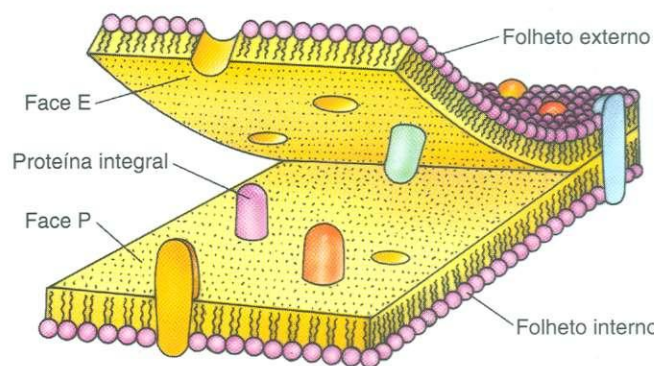


Fig. 2.9 Diagrama esquemático da face E e da face P da membrana celular.

Glicocálix

O glicocálix, usualmente constituído por cadeias de carboidratos, reveste a superfície celular.

Uma capa flocosa (*fuzzy coat*) denominada **capa celular** ou **glicocálix** é, com frequência, evidente em micrografias eletrônicas da membrana celular. Usualmente, esta capa é constituída por cadeias de carboidratos ligadas de modo **co-valente** a proteínas transmembrana e/ou a moléculas de fosfolipídio do folheto externo (ver Fig. 2.8). Além disso, algumas das moléculas da matriz extracelular, **adsorvidas** à superfície da célula, também contribuem para a sua formação. Sua intensidade e espessura variam, mas sua espessura pode chegar a 50 nm em algumas bainhas epiteliais, como as que revestem algumas regiões do sistema digestivo.

Por causa dos numerosos grupos sulfato e **carboxila** com carga negativa, o glicocálix cora-se intensamente com **lectinas** e corantes como o vermelho de **rutênio** e o azul de Alcian, o que torna possível sua visualização na microscopia óptica. A função mais importante do glicocálix é proteger a célula contra interações com proteínas inadequadas, e contra lesões químicas e físicas. Outras funções da capa celular incluem reconhecimento célula-célula, como ocorre entre células **endoteliais** e neutrófilos, na coagulação do sangue e nas respostas **inflamatórias**.

Proteínas Transportadoras da Membrana

As proteínas transportadoras da membrana facilitam os movimentos de moléculas aquosas e de íons através do plasmalema.

Apesar de os componentes hidrófobos da membrana **plasmática** limitarem os movimentos de moléculas polares através dela, a presença e as atividades das proteínas transmembrana especializadas facilitam a transferência destas moléculas hidrófilas através desta barreira. Estas proteínas transmembrana e os complexos de proteínas formam **proteínas formadoras de canal** (*channel proteins*) e **proteínas carregadoras**, que estão envolvidas **com** a transferência de **íons** e de pequenas moléculas através da membrana plasmática.

Algumas moléculas **apolares** (p.ex., benzeno, oxigênio, nitrogênio) e moléculas polares sem carga (p.ex., água, glicerol) podem



Fig. 2.10 Réplica de criofratura de membrana celular. A face E está à direita e a face P à esquerda (168.000X). (De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

cruzar a membrana celular por difusão simples seguindo seus gradientes de concentração. Entretanto, mesmo quando impulsionado por um gradiente de concentração, o movimento da maioria dos **íons** e das pequenas moléculas através de uma membrana requer a ajuda de proteínas transportadoras de membrana, quer sejam proteínas formadoras de canal, quer sejam proteínas carregadoras. Este processo é denominado **difusão facilitada**. Como ambos os tipos de difusão ocorrem sem qualquer gasto de energia, além daquele inerente ao gradiente de concentração, representam um **transporte passivo** (Fig. 2.11). Gastando energia, as células podem transportar **íons** e pequenas moléculas contra seus gradientes de concentração. Somente as proteínas carregadoras podem intermediar este **transporte ativo**, que requer energia. As várias proteínas formadoras de canal envolvidas na difusão facilitada são discutidas primeiro, as proteínas carregadoras, mais versáteis, são estudadas a seguir.

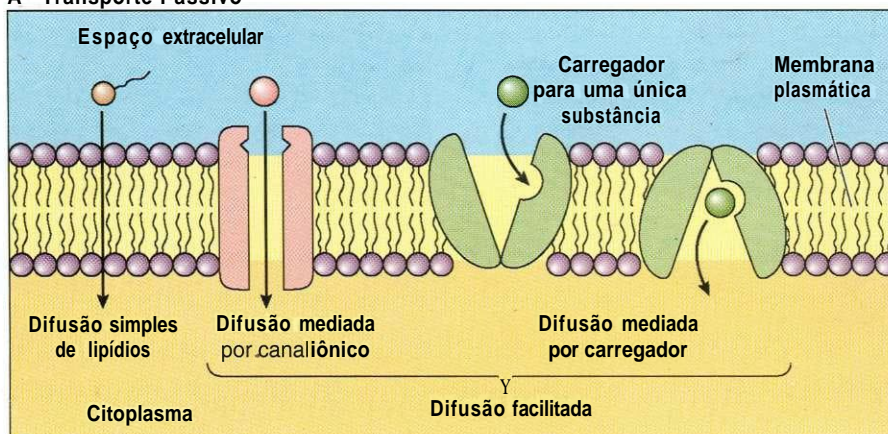
Proteínas Formadoras de Canal

As proteínas formadoras de canal podem ser **ativáveis** (*gated*) ou **não-ativáveis** (*ungated*), elas são incapazes de transportar substâncias contra um gradiente de concentração.

As proteínas formadoras de canal participam da formação de poros hidrófilos, denominados **canais iônicos**, que atravessam o plasmalema. A fim de formar canais hidrófilos, as proteínas estão dobradas de modo a posicionar os aminoácidos hidrófobos na periferia, interagindo **com** as caudas de ácido graxo das moléculas de fosfolipídio da camada bilipídica; os aminoácidos hidrófilos estão voltados para dentro formando um revestimento polar interno do canal.

Entre os mais de 100 tipos diferentes de canais iônicos, alguns são específicos para um determinado íon, mas outros permitem a passagem de vários **íons** diferentes e de pequenas moléculas solúveis em água. Apesar de estes **íons** e pequenas moléculas seguirem gradientes de concentração, químicos ou **eletroquímicos**, que orientam sua passagem, as células possuem métodos para impedir estas substâncias de entrar nestes túneis hidrófilos por meio

A Transporte Passivo



B Transporte Ativo

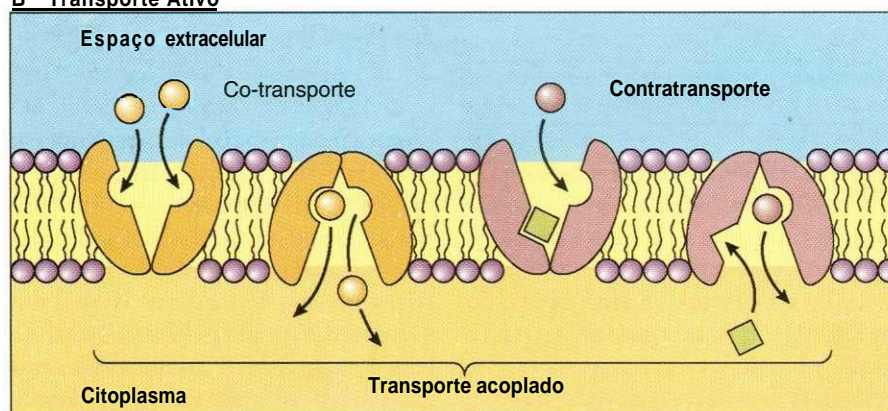


Fig. 2.11 Tipos de transporte. A, Transporte passivo: difusão, difusão mediada por canal iônico, e difusão mediada por carregador. B, Transporte ativo: transporte acoplado. Co-transporte e contratransporte.

de ativadores (*gates*) controláveis, que bloqueiam sua abertura. Em sua maioria, os canais são **canais ativáveis**; somente uns poucos são **não-ativáveis**. Canais ativáveis são classificados de acordo com o mecanismo de controle necessário para fazer a ativação.

CANAIS VOLTAGEM-DEPENDENTES. Canais **voltagem-dependentes** vão da posição fechada para a aberta, permitindo a passagem de íons de um lado da membrana para o outro. O exemplo mais comum é a despolarização na transmissão do impulso nervoso. Em alguns canais, tais como os canais de Na^+ , a posição aberta é instável e o canal vai da posição ativada para **inativa**, na qual a passagem do íon está bloqueada e durante um curto período de tempo (uns poucos milissegundos) a passagem não pode ser aberta novamente. Este é o **período refratário** (ver Cap. 9 sobre o sistema nervoso). A velocidade da resposta à despolarização também pode variar, e alguns destes canais são denominados **velocidade-dependentes**.

CANAIS LIGANTE-DEPENDENTES. OS canais que, para serem ativados requerem a ligação de um **ligante** (molécula sinalizadora) à proteína do canal, são denominados **canais ligante-dependentes**. Diferentemente dos canais **voltagem-dependentes**, estes canais permanecem ativados, enquanto o ligante não se dissocia da proteína formadora do canal; eles são denominados **canais iônicos ligados a receptores**. Alguns dos

ligantes controladores desta ativação são neurotransmissores, enquanto outros são nucleotídeos.

Os **canais ativados por neurotransmissor** geralmente estão localizados na membrana pós-sináptica. O neurotransmissor liga-se a um local específico da proteína, alterando sua conformação molecular, ativando, desta maneira, o canal e permitindo o influxo de um íon específico para dentro da célula. Alguns neurotransmissores são **excitadores**, enquanto outros são **inibidores**. Os neurotransmissores excitadores (p.ex., acetilcolina) facilitam a despolarização; enquanto os neurotransmissores inibidores facilitam a **hiperpolarização** da membrana.

Nos **canais nucleotídeo-dependentes**, a molécula sinalizadora é um nucleotídeo (p.ex., a **adenosina cíclica monofosfato [cAMP]** nos receptores olfativos, e a **guanosina cíclica monofosfato [cGMP]** nos bastonetes da retina), que se liga a um local da proteína e, ao alterar a conformação do complexo protéico, torna possível o fluxo de um determinado íon através do canal iônico.

CANAIS ATIVADOS MECANICAMENTE. NOS **canais ativados mecanicamente**, é necessária manipulação física real para abrir o canal. As células pilosas do ouvido interno constituem um exemplo deste mecanismo. Estas células, localizadas na membrana basilar, possuem **estereocílios**, que estão imersos em uma matriz denominada **membrana tectória**. O movimen-

to da membrana basilar causa um deslocamento na posição das células pilosas, levando ao encurvamento dos estereocílios. Esta distorção física abre, mecanicamente, os canais ativáveis dos estereocílios, localizados no ouvido interno, e permite a entrada de cátions na célula, despolarizando-a. Este evento gera impulsos que o cérebro interpreta como som.

CANAIS IÔNICOS ATIVADOS PELA PROTEÍNA G. Alguns canais iônicos ativáveis (p.ex., os receptores muscarínicos para a acetilcolina das células do miocárdio) requerem a interação da molécula do receptor com um complexo da proteína G (discutido adiante) levando à ativação da proteína G. A proteína G ativada interage com a proteína formadora do canal modulando a capacidade do canal de se abrir ou se fechar.

CANAIS NÃO-ATIVÁVEIS. A forma mais comum de um canal não-ativável é o **canal de vazamento de potássio (K^+)**, que possibilita o movimento de K^+ através dele e serve de instrumento para a criação de uma **diferença de potencial elétrico (voltagem)** entre as duas faces da membrana celular. Como este canal é não-ativável, o trânsito de íons K^+ não é controlado pela célula, e a direção do movimento deste íon reflete sua concentração nos dois lados da membrana.

Proteínas Carregadoras (Carrier)

As proteínas carregadoras podem utilizar mecanismos de transporte movidos por ATP para levar substâncias através do plasmalema contra um gradiente de concentração.

As **proteínas carregadoras** são proteínas **transportadoras de membrana integrais** com vários segmentos transmembrana (*multipass*), que possuem locais de ligação para íons ou moléculas específicos em ambos os lados da bicamada lipídica. Quando um soluto prende-se ao local de ligação, a proteína carregadora passa por mudanças *reversíveis* de conformação; quando a molécula é liberada do outro lado da membrana, a proteína carregadora retorna à sua conformação anterior.

Como foi descrito antes, o transporte pelas proteínas carregadoras pode ser **passivo**, acompanhando um gradiente de concentração eletroquímico, ou **ativo**, contra um gradiente. O transporte pode ser **carregador para uma única substância (uniport)**, no qual uma única molécula move-se em uma direção, ou por **co-transporte**, no qual duas moléculas diferentes movem-se na mesma direção (*symport*), ou por **contra-transporte** no qual o movimento se dá em direções opostas (*antiport*) (ver Fig. 2.11). Transportadoras acopladas levam os solutos de um modo simultâneo ou sequencial.

TRANSPORTE ATIVO PRIMÁRIO PELA BOMBA Na^+-K^+ . Normalmente, a concentração de Na^+ é muito maior fora da célula do que dentro, enquanto a concentração de K^+ é muito maior dentro do que fora da célula. A célula mantém o diferencial de concentração gastando **adenosina trifosfato (ATP)** para movimentar uma proteína carregadora **contratransporte acoplada** (*coupled antiport carrier protein*) denominada **bomba de Na^+-K^+** . Esta bomba transporta íons de K^+ para dentro e íons de Na^+ para fora da célula, cada um contra um alto gradiente de concentração. Como este diferencial de concentração é essencial para a sobrevivência e funcionamento normal de

praticamente todas as células animais, a membrana plasmática de todas as células animais possui uma grande quantidade destas bombas.

A bomba de Na^+-K^+ possui dois locais de ligação para K^+ em seu aspecto externo e três locais de ligação para Na^+ em seu aspecto citoplasmático; desta maneira, para cada dois íons K^+ transportados para dentro da célula, três íons Na^+ são transportados para fora da célula.

Foi demonstrado que a **ATPase Na^+-K^+** está associada à bomba de Na^+-K^+ . Quando três íons Na^+ se ligam ao aspecto citossólico da bomba, ATP é hidrolisado em **adenosina difosfato (ADP)** e o íon fosfato liberado é usado para fosforilar a ATPase, o que resulta na alteração da conformação da bomba e conseqüente transferência de íons Na^+ para fora da célula. A ligação de dois íons K^+ ao aspecto externo da bomba causa a **desfosforilação** da ATPase seguida pelo retorno da proteína carregadora à sua conformação anterior, o que resulta na transferência de íons K^+ para dentro da célula.

O funcionamento constante desta bomba reduz a concentração iônica intracelular, levando a uma diminuição da pressão osmótica dentro da célula. Se a pressão osmótica intracelular não fosse reduzida pela bomba Na^+-K^+ , entraria água na célula em grandes quantidades, levando a célula a inchar e, eventualmente, a morrer por **lise osmótica** (i.e., estourar). Portanto, é através do funcionamento desta bomba que a célula é capaz de regular sua **osmolaridade** e, conseqüentemente, seu volume. Além disso, esta bomba auxilia os canais de vazamento de K^+ na manutenção do potencial da membrana celular.

Como os locais de ligação do aspecto externo desta bomba ligam não somente K^+ , mas também o **glicosídeo ouabaína**, este glicosídeo inibe a bomba de Na^+-K^+ .

TRANSPORTE ATIVO SECUNDÁRIO POR PROTEÍNAS CARREGADORAS ACOPLADAS. O transporte de Na^+ movido por ATP para fora da célula cria uma baixa concentração intracelular deste íon. O reservatório de energia inerente a este gradiente iônico pode ser utilizado por proteínas carregadoras para transportar íons ou outras moléculas contra um gradiente de concentração. Com freqüência, este modo de transporte ativo é denominado **transporte ativo secundário**, distinto do **transporte ativo primário**, que utiliza a energia liberada pela hidrólise de ATP.

As proteínas carregadoras que participam do transporte ativo secundário são de co-transporte ou de **contratransporte**. Como um íon Na^+ se liga ao aspecto extracelular da proteína carregadora, outro íon, ou molécula pequena (p.ex., **glicose**) também se liga a uma região do mesmo aspecto da proteína carregadora, induzindo nela uma mudança de sua conformação. Esta mudança da conformação resulta na transferência e liberação subseqüente de ambas as moléculas do outro lado da membrana.

Sinalização Celular

A sinalização celular é a comunicação que ocorre entre células sinalizadoras e células-alvo.

Quando células se comunicam umas com as outras, aquela que envia o sinal é denominada **célula sinalizadora**; a

célula que recebe o sinal é denominada **célula-alvo**. A transmissão da informação pode dar-se pela secreção ou pela apresentação de **moléculas sinalizadoras**, que entram em contato com **receptores** da membrana da célula-alvo (ou intracelularmente, no citossol ou no núcleo), ou pela formação de poros intercelulares denominados **junções comunicantes**, que permitem o movimento de íons e de pequenas moléculas (p.ex., cAMP) entre as duas células. As junções comunicantes são discutidas no Cap. 5.

A molécula sinalizadora, ou **ligante**, pode ser secretada ou liberada pela célula sinalizadora, ou pode permanecer ligada à superfície celular e ser apresentada pela célula sinalizadora à célula-alvo. Geralmente, um receptor da superfície celular é uma proteína transmembrana, enquanto um receptor intracelular é uma proteína situada no citossol ou no núcleo. Os ligantes que se ligam a receptores da superfície celular geralmente são moléculas **polares**; os que se ligam a receptores intracelulares são **hidrófobos** e, desta maneira, podem difundir-se através da membrana celular.

No processo sinalizador mais seletivo, a **sinalização sináptica**, a molécula sinalizadora, um neurotransmissor, é liberada tão próximo da célula-alvo, que somente uma única célula é influenciada pelo ligante. Uma forma de sinalização mais geral, mas ainda localizada, a **sinalização parácrina**, ocorre quando a molécula sinalizadora é liberada no ambiente intercelular e influencia células em sua vizinhança imediata. Ocasionalmente, a própria célula sinalizadora também é a célula-alvo, resultando em um tipo especializado de sinalização parácrina denominada **sinalização autócrina**. A forma mais generalizada de sinalização é a **sinalização endócrina**; neste caso, a molécula sinalizadora vai para a corrente sanguínea e é transportada para células-alvo situadas longe da célula sinalizadora.

Moléculas Sinalizadoras

As moléculas sinalizadoras ligam-se a receptores extracelulares e intracelulares para induzir uma resposta celular específica.

A maioria das moléculas sinalizadoras é **hidrófila** (p.ex., **acetilcolina**) e não consegue penetrar na membrana celular. Por isso, necessita da presença de receptores na superfície da célula. Outras moléculas sinalizadoras são **hidrófobas**, como os **hormônios esteróides**, ou são pequenas moléculas apolares, como o **óxido nítrico (NO)**, que podem difundir-se através da camada **lipídica**. Estes ligantes necessitam a presença de um receptor intracelular. Os ligantes **hidrófilos** têm um tempo de vida muito curto (de alguns milissegundos a minutos, no máximo), enquanto os **hormônios esteróides** duram períodos de tempo prolongados (de várias horas a dias).

Com frequência, as moléculas sinalizadoras agem em conjunto, pois são necessários vários ligantes diferentes antes de ser obtida uma resposta celular específica. Além disso, o mesmo ligante, ou combinação de ligantes, pode induzir respostas diferentes em células diferentes. Por exemplo, a **acetilcolina** causa a contração de células musculares esqueléticas, o relaxamento das células musculares cardíacas, a liberação de **óxido nítrico** por células **endoteliais** dos vasos sanguíneos, e a libera-

ção do conteúdo dos grânulos secretores das células do parênquima de algumas glândulas.

A ligação de moléculas sinalizadoras a seus receptores ativa um **segundo sistema mensageiro** intracelular, dando início a uma cascata de reações que resultam na resposta necessária. Por exemplo, um hormônio liga-se a seus receptores na membrana plasmática da célula-alvo. Este receptor muda sua conformação, o que resulta na ativação da **adenilato ciclase**, uma proteína transmembrana cuja região citoplasmática catalisa a transformação de **ATP** em **cAMP**, um dos mensageiros secundários mais comuns.

O **cAMP** ativa uma cascata de enzimas dentro da célula multiplicando, desta maneira, os efeitos de umas poucas moléculas de hormônios na superfície celular. O evento intracelular específico depende de enzimas localizadas dentro da célula; assim, o **cAMP** ativa um conjunto de enzimas dentro de uma célula folicular da tireóide. Por isso, a mesma molécula pode ter efeitos diferentes em células diferentes. Este sistema é conhecido como o segundo sistema mensageiro, porque o hormônio é o primeiro mensageiro que ativa a formação de **cAMP**, o segundo mensageiro.

Outros segundos mensageiros incluem cálcio (Ca^{2+}), **cGMP**, **inositol trifosfato (IP_3)** e **diacilglicerol**.

Hormônios esteróides (p.ex., **Cortisol**) também podem difundir-se através da membrana celular. Tendo chegado ao citossol, eles ligam-se a **receptores de hormônios esteróides** (membros da **família de receptores intracelulares**), e o complexo ligante-receptor ativa a expressão gênica, ou a **transcrição** (formação **ácido ribonucléico mensageiro [mRNA]**). A transcrição pode ser induzida diretamente levando a uma **resposta primária** rápida, ou, indiretamente, a uma resposta secundária, mais lenta. Na **resposta secundária**, o mRNA codifica para a proteína necessária para ativar a expressão de genes adicionais.

Receptores da Superfície Celular

Os receptores da superfície celular são de três tipos: ligados a canais iônicos, ligados a enzimas e ligados à proteína G.

A maioria dos receptores da superfície celular é constituída por **glicoproteínas integrais**, que funcionam reconhecendo moléculas sinalizadoras e **transduzindo** o sinal para uma ação intracelular. As três classes principais de moléculas receptoras são os receptores ligados a canais iônicos (ver anteriormente), receptores ligados a enzimas e receptores ligados à proteína **G**.

RECEPTORES LIGADOS A ENZIMAS. Os **receptores ligados a enzimas** são proteínas transmembrana cujas regiões extracelulares agem como receptores para ligantes específicos. Quando uma molécula sinalizadora liga-se ao sítio receptor, o domínio intracelular do receptor fica ativado tornando-se, então, dotado de capacidade enzimática. Estas enzimas induzem a formação de mensageiros secundários, como o **cGMP**, ou tornam possível a montagem de moléculas sinalizadoras intracelulares, que transmitem o sinal, intracelularmente. Este sinal pode, então, induzir a resposta necessária ativando sistemas

enzimáticos adicionais, ou estimulando proteínas reguladoras de genes para iniciar a transcrição de genes específicos.

RECEPTORES LIGADOS À PROTEÍNA G. OS receptores ligados à proteína G são proteínas integrais com vários segmentos transmembrana (*multipass proteins*) cujos domínios intracelulares agem como sítios receptores para ligantes. Suas regiões intracelulares têm dois sítios separados, um que se liga à proteína G, e outro que é fosforilado durante o processo de dessensibilização do receptor.

A maioria das células possui dois tipos de GTPase (monomérica e trimérica), uma das quais tem a capacidade de ligar **guanosina trifosfato (GTP)** e a outra **guanosina difosfato (GDP)**. As GTPases diméricas, **proteínas G**, são constituídas por uma grande **subunidade α** , e duas pequenas **subunidades β e γ** , e podem associar-se a receptores ligados à proteína G. Há vários tipos de proteínas G, que incluem:

- Estimuladoras (G_s)
- Inibidoras (G_i)
- Sensíveis à toxina Pertussis (G_o)
- Insensíveis à toxina Pertussis (G_{Bq})
- Transdutoras (G_t)

As proteínas G agem ligando os receptores a enzimas, que modulam os níveis de cAMP ou de Ca^{2+} , moléculas sinalizadoras intracelulares (segundos mensageiros).

Sinalização Via Proteínas G_s e G_i . Usualmente, as proteínas G_s (Fig. 2.12) estão presentes no estado **inativo**, no qual uma molécula de GDP está ligada à subunidade α . Quando um ligante liga-se ao receptor ligado à proteína G, ele muda a conformação do receptor tornando possível sua ligação com a subunidade α da proteína G_s , que, por sua vez, muda seu GDP para GTP. A ligação de GTP leva à dissociação da subunidade α , não somente do receptor, mas também das duas outras subunidades, e a ligação à **adenilato ciclase**, uma proteína transmembrana. Esta ligação ativa a adenilato ciclase para formar muitas moléculas de cAMP a partir das moléculas de ATP. Enquanto ocorre a ativação da adenilato ciclase, o ligante se desacopla do receptor ligado à proteína G e o receptor retorna à sua conformação original, sem influenciar a atividade da subunidade α . Em alguns segundos, a subunidade α hidrolisa seu GTP para GDP, separa-se da adenilato ciclase (desativando-a desta forma) e se reassocia às subunidades β e γ .

A G_i tem um comportamento semelhante à G_s , mas, em vez de ativar a adenilato ciclase, ela a inibe de modo que não há produção de cAMP. A falta de cAMP impede a fosforilação — e, portanto, a ativação — das enzimas que induziriam uma determinada resposta. Portanto, um determinado ligante, que se liga a um determinado receptor, pode ativar ou inativar a célula, dependendo do tipo de proteína G que se acopla à adenilato ciclase.

O AMP Cíclico e Seu Papel como Segundo Mensageiro. O cAMP é uma molécula sinalizadora intracelular que ativa uma proteína quinase dependente de cAMP (**quinase-A**) ao ligar-se a ela. A quinase-A ativada dissocia-se em seu **componente regulador** e em duas **subunidades catalíticas ativas**. As subunidades catalíticas ativas fosforilam outras enzimas do citossol, dando início, assim, a uma cascata de fosforilações que levam a uma resposta específica. Níveis elevados de

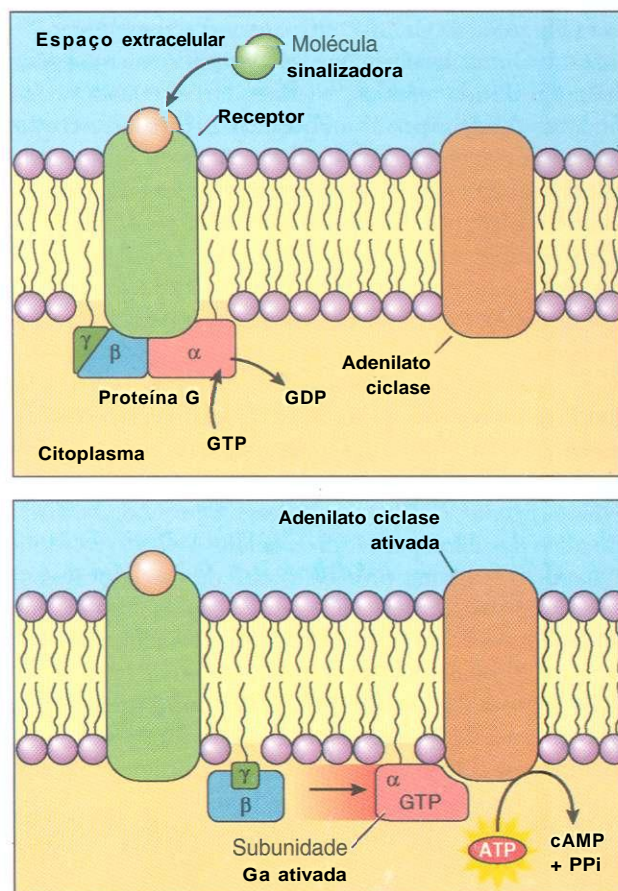


Fig. 2.12 Receptor ligado à proteína G. Quando a molécula sinalizadora entra em contato com seu receptor, a subunidade α dissocia-se da proteína G e entra em contato com e ativa a adenilato ciclase, que converte a adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato (cAMP); GTP, guanosina trifosfato, PPi, pirofosfato.

cAMP em algumas células levam à transcrição dos genes cujas regiões reguladoras possuem **elementos de resposta do cAMP (CREs, cAMP response elements)**. A quinase-A fosforila e desta maneira ativa uma proteína reguladora gênica denominada **proteína ligante de CRE (CREB, CRE binding protein)**, cuja ligação ao CRE estimula a transcrição destes genes.

Enquanto o cAMP estiver presente em uma concentração suficientemente alta, a célula-alvo é induzida a dar uma determinada resposta. A fim de impedir respostas com duração demasiadamente longa, o cAMP é degradado rapidamente por **fosfodiesterases de cAMP** para 5'-AMP, incapaz de ativar a quinase-A. Além disso, as enzimas fosforiladas durante a cascata de fosforilação tornam-se desativadas ao serem desfosforiladas por outra série de enzimas (**fosfatases de serina/treonina fosfoproteínas**).

Sinalização Via Proteína G_o . Quando um ligante liga-se a um receptor ligado à proteína G_o , este receptor muda sua conformação e liga-se a G_o . Esta proteína trimérica dissocia-se e sua subunidade ativa a **fosfolipase C**, a enzima responsável pela cisão de **fosfolípido fosfatidil-inositol bisfosfato (PIP₂)** da membrana em **IP₃** e **diacilglicerol**. O IP₃ deixa a membrana e difunde-se para o retículo endoplasmático, onde

causa a liberação da Ca^{2+} — outro segundo mensageiro — para o citossol. O diacilglicerol, por sua vez, permanece ligado ao folheto interno da membrana plasmática e, com o auxílio de Ca^{2+} , ativa a enzima **proteína quinase C (quinase C)**. A quinase C, por sua vez, inicia uma cascata de **fosforilações** cujo resultado é a ativação das proteínas reguladoras de genes, que iniciam a transcrição de genes específicos.

O IP_3 é rapidamente inativado por desfosforilação, e o diacilglicerol é catabolizado em alguns segundos após sua formação. Estas ações garantem uma duração limitada das respostas a um ligante.

Ca^{2+} e **Calmodulina**. Como o Ca^{2+} do citossol age como um segundo mensageiro importante, a célula precisa controlar sua concentração no citossol. Os mecanismos de controle incluem o sequestro de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático, moléculas do citossol ligantes de Ca^{2+} específicas e mitocôndrios, e o transporte ativo deste íon para fora da célula.

Quando o IP_3 causa níveis elevados de Ca^{2+} no citossol, os íons em excesso ligam-se à **calmodulina**, uma proteína encontrada em alta concentração na maioria das células animais. O complexo Ca^{2+} -calmodulina ativa um grupo de enzimas denominado **proteína-quinases Ca^{2+} -calmodulina-dependentes (CaM-quinases)**. As CaM-quinases têm numerosas funções reguladoras na célula, tais como início da glicogenólise, síntese de catecolaminas e contração de músculo liso.

Maquinário Celular de Síntese e de Empacotamento de Proteínas

Os componentes primários do maquinário da síntese proteica da célula são os ribossomos (e polirribossomos), o retículo endoplasmático granular e o aparelho de Golgi.

Ribossomos

Os **ribossomos** são pequenas partículas, com aproximadamente 12 nm de largura e 25 nm de comprimento, compostos por proteínas e **RNA ribossômico (rRNA)**. Eles funcionam como uma superfície para a síntese de proteínas. Cada ribossomo é composto por uma **subunidade grande** e uma **subunidade pequena**, ambas fabricadas ou montadas no nucléolo e liberadas como entidades separadas no citossol. A subunidade pequena tem um valor de sedimentação de 40S e é composta por 33 proteínas e um rRNA 18S. O valor de sedimentação da subunidade grande é 60S, e é constituída por 49 proteínas e 3 rRNAs. Os valores de sedimentação dos RNAs são 5S, 5,8S e 28S.

A subunidade pequena tem um local para ligação de mRNA, um **sítio-P** para ligação de peptidil **ácido ribonucléico de transferência (tRNA)**, e um **sítio-A** para a ligação aminoacil tRNAs. As subunidades, pequena e grande, estão presentes no citossol individualmente e somente formam um ribossomo quando tem início a síntese proteica.

Retículo Endoplasmático

O **retículo endoplasmático (RE)** é o maior sistema de membranas da célula, constituindo aproximadamente metade

do volume total das membranas. Ele é constituído por um sistema de túbulos e vesículas interligados cuja luz é denominada **cisterna**. Os processos metabólicos que ocorrem na superfície do RE e dentro do RE são síntese e modificação de proteínas, síntese de lipídios e esteróides e fabricação de todas as membranas da célula. O RE tem dois componentes: **retículo endoplasmático liso (REL)** e **retículo endoplasmático granular (REG)**.

Retículo Endoplasmático Liso

O REL é constituído por um sistema de túbulos anastomosados e vesículas achatadas delimitados por membranas (Fig. 2.13). Presume-se que a luz do REL seja contínua com a do retículo endoplasmático granular. Com exceção das células com síntese ativa de esteróides, colesterol e **triglicerídios**, e as células que funcionam na desintoxicação de materiais tóxicos (p.ex., álcool e **barbitúricos**), a maioria das células não possui um REL abundante. O REL tornou-se especializado em algumas células (p.ex., células musculares esqueléticas), nas quais ele é denominado **retículo sarcoplasmático**. Nestas células ele funciona sequestrando íons cálcio do citossol, auxiliando o controle da contração muscular.

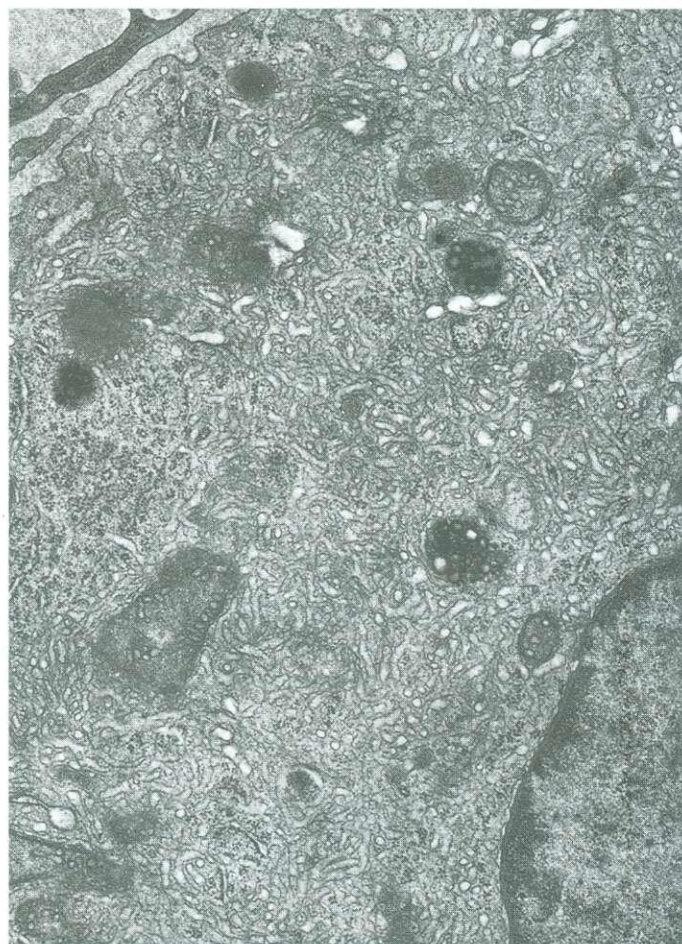


Fig. 2.13 Micrografia eletrônica do retículo endoplasmático liso do córtex da adrenal humana. (De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: *Text/Atlas of Histology*, Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

Retículo Endoplasmático Granular

As células que sintetizam proteínas para exportação têm um REG muito desenvolvido (ver Fig. 2.6). As membranas desta organela são algo diferentes das do REL por possuírem proteínas integrais, que funcionam reconhecendo e ligando ribossomos à sua superfície citossólica, e também mantém a morfologia achatada do REG. Para as finalidades deste livro-texto, as proteínas integrais de interesse são (1) **receptor da partícula de ancoragem do sinal** (*docking protein*), (2) **proteína do receptor de ribossomo** (riboforina I e riboforina II) e (3) **proteína do poro**. Suas funções são discutidas adiante.

O REG participa da síntese de todas as proteínas que serão **empacotadas** ou levadas à membrana plasmática. Ele também efetua modificações pós-tradução destas proteínas, incluindo sulfatação, dobramento e glicosilação. Adicionalmente, lipídios e proteínas integrais de todas as membranas celulares são manufaturados pelo REG. A cisterna do REG é contínua com a cisterna perinuclear, o espaço existente entre as membranas interna e externa do núcleo.

Polirribossomos

As proteínas que serão empacotadas são sintetizadas na superfície do REG, enquanto as proteínas destinadas ao citoplasma são manufaturadas no citossol. A informação para a estrutura primária de uma proteína (seqüência de **aminoácidos**) está contida no **ácido desoxirribonucleico (DNA)** do núcleo. Esta informação é **transcrita** em uma fita de **mRNA** que sai do núcleo e vai para o citoplasma. A seqüência de **códons** do mRNA representa, portanto, a cadeia de aminoácidos, na qual cada códon é constituído por três **nucleotídeos** consecutivos. Como quaisquer três nucleotídeos consecutivos constituem um códon, é essencial que a maquinaria da síntese protéica reconheça o início e o fim da mensagem; caso contrário, será fabricada uma proteína incorreta.

Os três tipos de RNA desempenham papéis distintos na síntese protéica. O **mRNA** contém as instruções codificadas especificando a seqüência de aminoácidos. Os **tRNAs** formam ligações co-valentes com aminoácidos e formam **aminoacil tRNAs**. Estas reações, catalisadas por enzimas, são específicas; isto é, cada tRNA reage com seu próprio aminoácido correspondente. Cada tRNA também contém o **anticódon** que reconhece o códon no mRNA correspondente ao aminoácido que ele carrega. Finalmente, vários **rRNAs** associam-se com um grande número de proteínas formando as subunidades **ribossômicas**, pequenas e grandes.

Síntese Protéica (Tradução)

A síntese protéica (tradução) ocorre nos ribossomos no citossol, ou na superfície do retículo endoplasmático granular.

As exigências para a síntese protéica são:

- 1 Uma fita de **mRNA**.
- 2 **tRNAs**, cada um dos quais carrega um aminoácido e possui o anticódon que reconhece o códon do mRNA, que codifica aquele aminoácido em particular.
- 3 Pequenas e grandes **subunidades ribossômicas**.

É interessante notar que o tempo aproximado para síntese de uma proteína composta por 400 aminoácidos é de cerca

de 20 segundos. Como uma única fita de mRNA pode ter até 15 ribossomos traduzindo-o simultaneamente, um grande número de moléculas da proteína pode ser sintetizado em um espaço de tempo muito curto. Este conglomerado do complexo **mRNA-ribossomo**, que, em geral, tem a forma de espiral ou assemelha-se a um longo grampo para cabelo, é denominado **polirribossomo**, ou **polissomo** (Fig. 2.14).

Síntese de Proteínas do Citossol

O processo geral da síntese protéica no citossol está delineado na Fig. 2.15.

ETAPA 1

a O processo inicia-se quando o sítio P da subunidade ribossômica pequena é ocupado por um **tRNA iniciador**, cujo anticódon reconhece a trinca **códon AUG**, que codifica o aminoácido **metionina**.

b Um **mRNA** liga-se à subunidade pequena.

c A subunidade pequena auxilia o anticódon da molécula de tRNA a reconhecer o **códon AUG de partida** na molécula de mRNA. Esta etapa age como uma passagem de registro, de modo que os próximos três **nucleotídeos** da molécula de mRNA possam ser reconhecidos como o próximo códon.

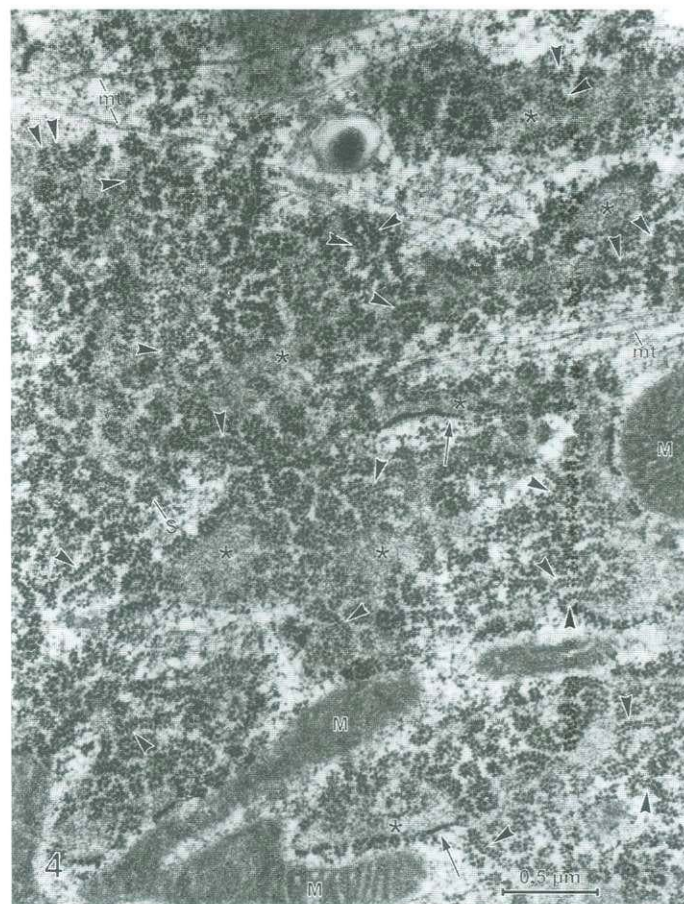


Fig. 2.14 Micrografia eletrônica de polissomo ligado. (De Christensen AK, Bourne CM: Shape of large bound polysomes in cultured fibroblasts and thyroid epithelial cells. Anat Rec 255:116-129, 1999. Copyright © 1999. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

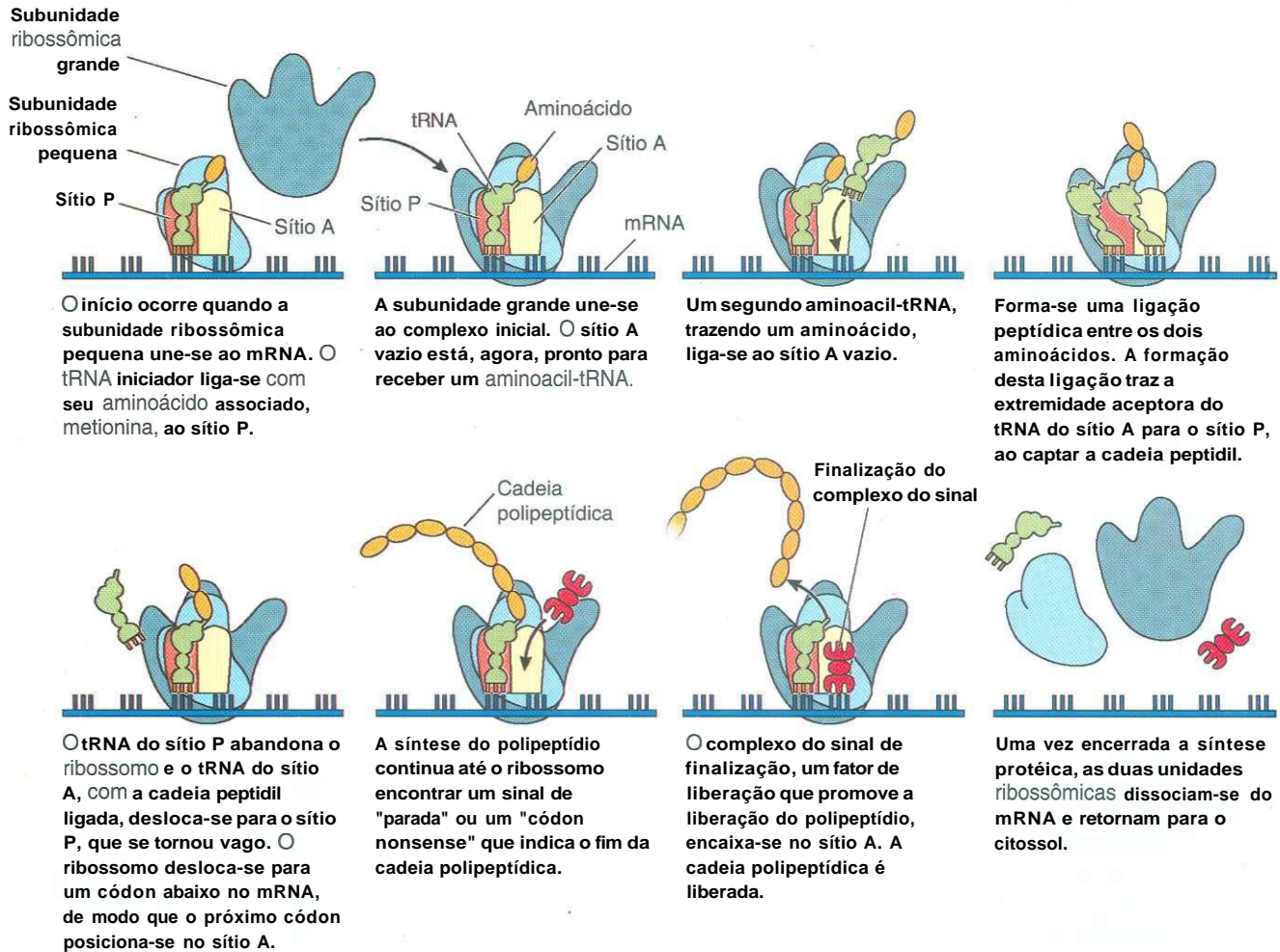


Fig. 2.15 Diagrama esquemático da síntese protéica no citossol.

ETAPA 2

A subunidade ribossômica grande liga-se à subunidade pequena e o ribossomo move-se ao longo da cadeia de mRNA, em uma direção 5' para 3', até o próximo códon alinhar-se com o sítio A da subunidade pequena.

ETAPA 3

Um tRNA **acilado** (tRNA contendo um aminoácido) compete para seu anticódon com o códon do mRNA; quando eles combinam, o tRNA liga-se ao sítio A.

ETAPA 4

a Os aminoácidos do sítio A e do sítio P formam uma ligação peptídica.

b O tRNA do sítio P cede seu aminoácido para o tRNA do sítio A, que fica com dois aminoácidos ligados a ele. Estas reações são catalisadas pela enzima **peptidil transferase**.

ETAPA 5

O tRNA desaminado deixa o sítio P; o tRNA, com seus dois aminoácidos ligados a ele, move-se do sítio A para o sítio P.

Concomitantemente, o ribossomo move-se ao longo da cadeia de mRNA até o próximo códon e alinha-se com o sítio A da subunidade ribossômica pequena. A energia necessária para esta etapa provém da hidrólise de GTP.

ETAPA 6

a As etapas de 3 a 5 são repetidas tornando a cadeia polipeptídica mais longa, até ser alcançado o códon de parada.

b Há três códon de parada (**UAG**, **UAA** e **UGA**), cada um dos quais pode interromper a tradução.

ETAPA 7

a Quando o sítio A da subunidade ribossômica pequena alcança um códon de parada, um **fator de liberação** liga-se ao sítio A.

b Este fator é responsável pela liberação da cadeia polipeptídica recém-formada do tRNA do sítio P para o citossol.

ETAPA 8

O tRNA é liberado do sítio P, o fator de liberação é liberado do sítio A, e as subunidades ribossômicas, pequena e grande, deixam o mRNA.

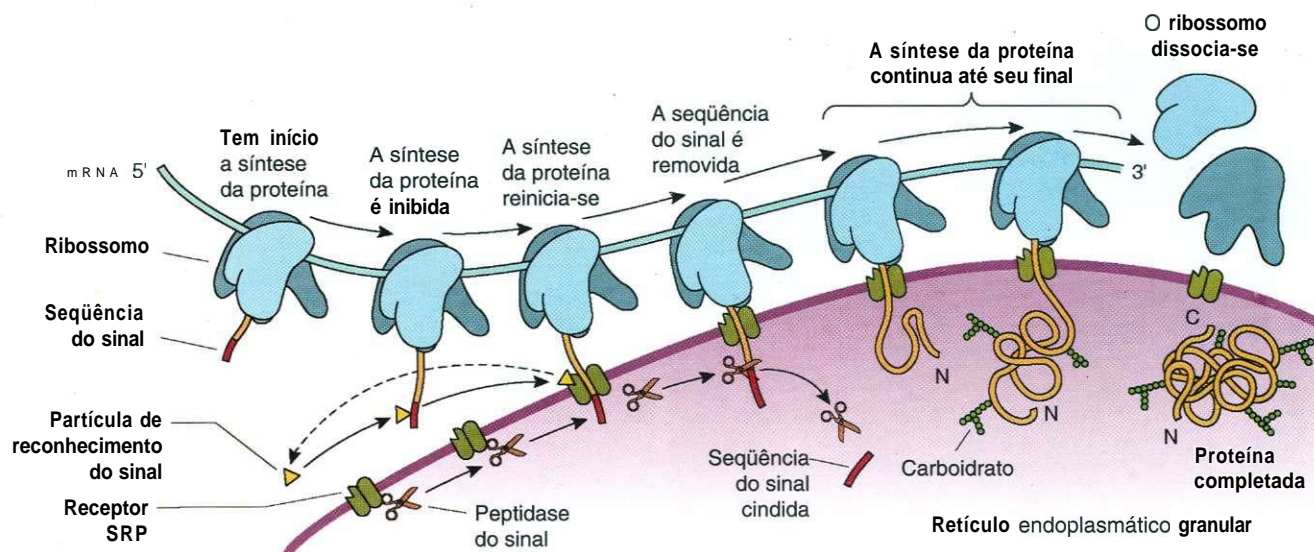


Fig. 2.16 Diagrama esquemático da síntese proteica no retículo endoplasmático granular. mRNA, ácido ribonucleico mensageiro; SRP, partícula de reconhecimento do sinal.

Síntese de Proteínas no Retículo Endoplasmático Granular

As proteínas que necessitam ser empacotadas, seja para serem lançadas para fora da célula, seja simplesmente para ficarem livres no citossol, precisam ser identificadas e liberadas por **co-tradução** (durante o processo de síntese) para dentro da cisterna do REG. O modo de identificação está situado em um pequeno segmento do mRNA, localizado imediatamente após o códon de início, que codifica uma sequência de aminoácidos denominada **peptídeo do sinal**.

Utilizando a sequência da síntese de proteínas do citossol que acabamos de esboçar, o mRNA começa a ser traduzido formando o peptídeo do sinal (Fig. 2.16). Este peptídeo é reconhecido por um complexo proteína-RNA localizado no citossol, a **partícula de reconhecimento do sinal (SRP, signal recognition particle)**. A SRP ligada ao peptídeo do sinal e ocupando o sítio P da subunidade pequena do ribossomo interrompe a tradução e orienta a migração do polissomo para o REG.

A proteína do receptor da SRP (proteína de ancoragem) da membrana do REG entra em contato com a SRP e a proteína do receptor do ribossomo estabelece contato com a subunidade grande do ribossomo ligando o polissomo à superfície citossólica do REG. A seguir, ocorrem os seguintes eventos, quase simultaneamente:

- 1 As proteínas do poro são montadas formando um **poro** através da bicamada lipídica do REG.
- 2 O peptídeo do sinal entra em contato com as proteínas do poro e inicia sua translocação (primeiro o amino terminal) para a cisterna do REG.
- 3 A SRP é deslocada, torna a entrar no citossol e libera o sítio P da subunidade ribossômica pequena. O ribossomo permanece na superfície do REG.
- 4 Com o reinício da tradução, a proteína nascente continua a ser canalizada para a cisterna do REG.

- 5 Uma enzima ligada ao lado da membrana do REG voltado para a cisterna, denominada **peptidase do sinal**, separa o peptídeo do sinal da proteína em formação. O peptídeo do sinal é degradado nos aminoácidos que o compõem.
- 6 Como foi detalhado antes, quando o códon de parada é alcançado, a síntese da proteína está completa e as subunidades ribossômicas, pequena e grande, dissociam-se e tornam a entrar no citossol para se unirem ao "pool" de subunidades ribossômicas.
- 7 As proteínas recém-formadas são dobradas, glicosiladas e passam por modificações pós-tradução adicionais, dentro das cisternas do REG.
- 8 As proteínas modificadas saem da cisterna por intermédio de pequenas **vesículas transportadoras** (não dotadas de uma capa de clatrina) nas regiões de REG destituídas de ribossomos.

Aparelho de Golgi

O aparelho de Golgi atua na síntese de carboidratos modificando e selecionando proteínas produzidas pelo REG.

As proteínas produzidas e empacotadas no REG seguem uma **via obrigatória** dirigindo-se para o aparelho de Golgi, onde são modificadas e empacotadas após a tradução. As proteínas destinadas a permanecerem no REG, ou irem para outro compartimento, que não o Golgi, possuem o sinal que as desviará da via obrigatória.

O aparelho de Golgi é constituído por uma ou mais séries de **cisternas** achatadas, levemente encurvadas e delimitadas por membranas, as **pilhas do Golgi**, que se assemelham a uma pilha de pães pita, e que não chegam a entrar em contato uma com a outra (Figs. 2.17 a 2.19). A periferia de cada cisterna é dilatada e revestida por vesículas, que estão se fundindo com, ou se separando daquele compartimento determinado.

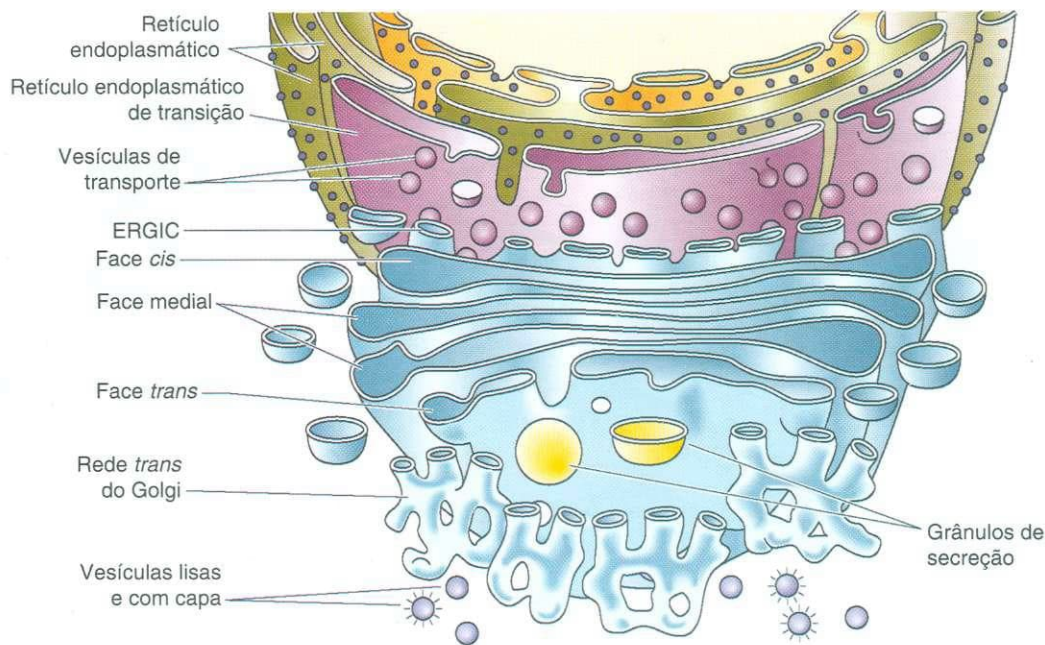


Fig. 2.17 Diagrama esquemático ilustrando o retículo endoplasmático granular e o aparelho de Golgi. Vesículas de transferência contêm proteína recém-sintetizada e são transportadas para o ERGIC, a seguir, para o aparelho de Golgi. A proteína é modificada nas várias faces do complexo de Golgi e penetra na rede trans do Golgi onde é empacotada. ERGIC, retículo endoplasmático/compartimento intermediário do Golgi.

Cada pilha de Golgi tem três níveis de cisternas:

- A face **cis** (ou rede **cis** do Golgi)
- A face **medial** (face intermediária)
- A face **trans**

A face **cis** é a mais próxima do RE. Ela tem forma convexa e é considerada a face de entrada, porque as proteínas recém-formadas pelo RE penetram na face **cis** antes do que nas outras cisternas do aparelho de Golgi. A face **trans** tem forma côncava e é considerada a face de saída, porque a proteína modificada está pronta para ser empacotada e enviada para seu destino.

Há dois compartimentos adicionais de interesse, um associado à face **cis** e outro à face **trans**. Localizado entre o RE e a face **cis** do aparelho de Golgi, há um compartimento intermediário de vesículas, ou **compartimento intermediário do Golgi/retículo endoplasmático (ERGIC, endoplasmic reticulum/Golgi intermediate compartment)** e a **rede trans do Golgi (TGN, trans Golgi network)**, localizada no lado distal do aparelho de Golgi. O ERGIC, também denominado complexo tubulovesicular, é um acúmulo de vesículas e túbulos formados pela fusão de **vesículas de transferência** originárias da cisterna final do RE, denominada **retículo endoplasmático de transição (TER, transitional endoplasmic reticulum)**. Estas vesículas de transferência, contendo proteína nascente sintetizada na superfície e modificada dentro das cisternas do RE, separam-se do TER.

As vesículas originárias do ERGIC dirigem-se para e se fundem com a periferia da face **cis** do aparelho de Golgi, levando, desta maneira, as proteínas para este compartimento, onde passam por outras modificações. As proteínas modificadas são transferidas do **cis** para as cisternas **mediais** e, finalmente, para as cisternas **trans**

através de vesículas que se destacam destas e se fundem com as bordas de um determinado compartimento (Fig. 2.20). Ao transitarem pelo aparelho de Golgi, as proteínas são modificadas na pilha de Golgi. As proteínas que formam a porção central das moléculas de **glicoproteínas** são fortemente **glicosiladas**, enquanto as outras proteínas ganham ou perdem unidades de açúcar.

A fosforilação da manose se dá dentro da cisterna da face **cis**, enquanto a remoção da manose de algumas proteínas ocorre dentro dos compartimentos **cis** e **medial** da pilha de Golgi. A **N-acetilglicosamina** é acrescentada à proteína dentro das cis-

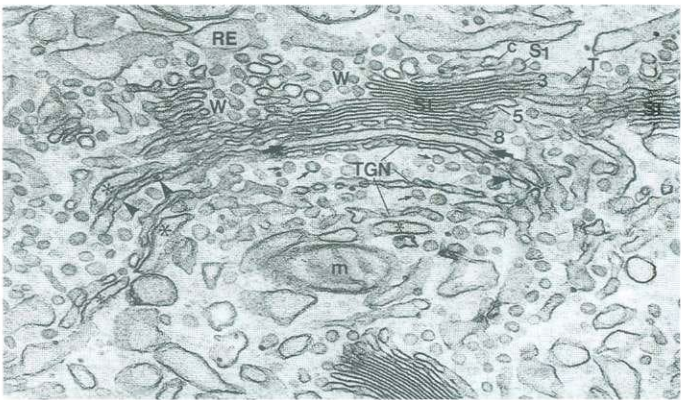


Fig. 2.18 Micrografia eletrônica do aparelho de Golgi do epidídimo de rato. RE, retículo endoplasmático; TGN, rede trans do Golgi; m, mitocôndrio; os números representam os sáculos do aparelho de Golgi. (De Hermon L, Green H, Clermont Y: Golgi apparatus of epithelial principal cells of the ependymal initial segment of the rat: Structure, relationship with endoplasmic reticulum, and role in the formation of secretory vesicles. Anat Rec 229:159-176, 1991. Copyright © 1991. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

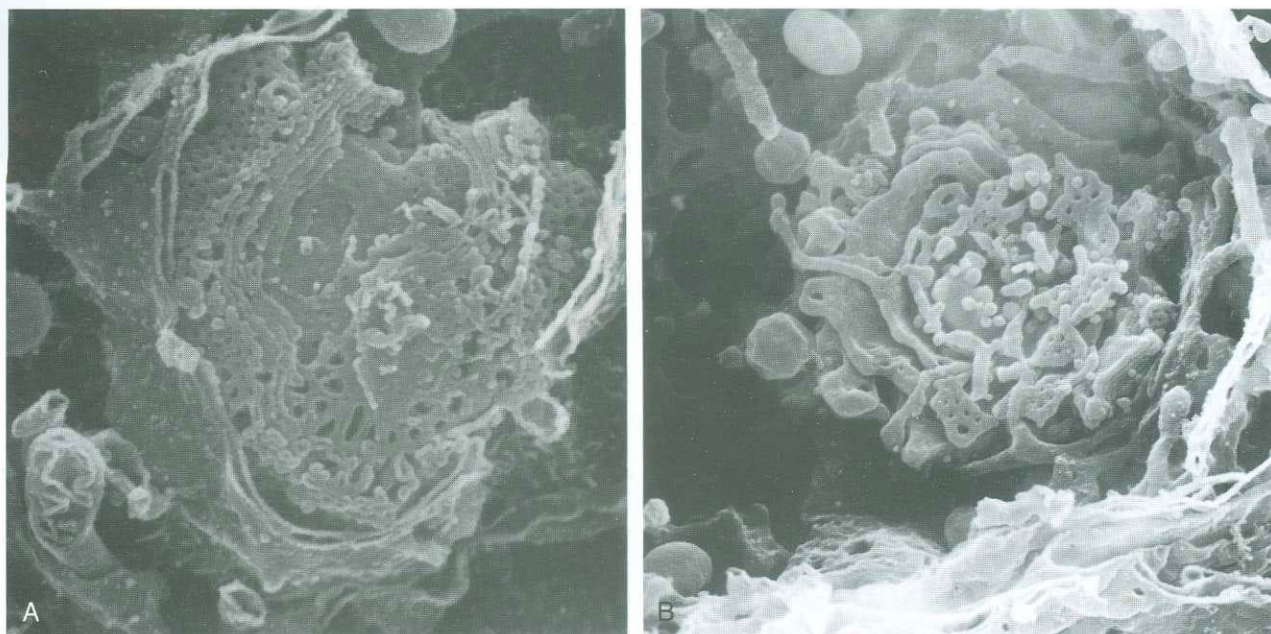


Fig. 2.19 A, Vista da superfície da rede *cis* do Golgi de uma espermátide na etapa 6. O sáculo mais *cis* é uma rede regular de túbulos membranosos anastomosados, revestidos pelo retículo endoplasmático. São visíveis alguns dos sáculos mediais com poros maiores e mais irregulares, mas em menor número, sob o sáculo *cis* do Golgi. B, Vista da superfície de outra rede *cis* do Golgi de espermátide na etapa 6. Notar a fenestração das bordas dos sáculos *trans*, irregulares, do Golgi. (De Ho HC, Tang CY, Suarez SS: Three-dimensional structure of the Golgi apparatus in mouse spermatids: A scanning electron microscopic study. Anat Rec 256:189-194, 1999. Copyright © 1999. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc., uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

ternas mediais. A adição de ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico) e galactose, assim como a fosforilação e a sulfatação de aminoácidos, ocorre na face *trans*.

Vesículas Associadas ao Golgi e ao Retículo Endoplasmático Granular

As vesículas associadas ao REG e ao aparelho de Golgi possuem uma capa protéica, assim como marcadores de superfície.

As vesículas transportadoras de proteínas (**carga**) entre organelas e entre regiões de organelas precisam ter um meio de se separar da organela e precisam ser marcadas com indicadores de seu destino. O processo de separação é facilitado pela montagem de uma capa proteinácea no aspecto citossólico da organela. São conhecidos três tipos de proteínas indutoras da formação de vesículas transportadoras de cargas: **coatomer I (COP I)**, **coatomer II (COP II)** e **clatrina**. No local de formação da futura vesícula, estas proteínas coalescem, ligam-se à membrana, destacam a vesícula e revestem a superfície citossólica desta. Desta maneira, há vesículas revestidas por COP I, vesículas revestidas por COP II e vesículas revestidas por clatrina.

As vesículas transportadoras, ao saírem do RE de transição, estão sempre revestidas por COP II, até alcançarem o ERGIC, onde abandonam sua capa de COP II, que é reciclada. As vesículas provenientes do ERGIC para transportar carga recém-chegada à face *cis* necessitam do auxílio de COP I, assim como todas as outras vesículas que transitam pela face medial e vão para a face *trans* e para a rede *trans* do Golgi. Entretanto, a maioria das vesículas que provêm da rede *trans* do Golgi necessita da presença de clatrina para sua formação.

Este mecanismo de transporte atua como um controle de qualidade, pois quando proteínas residentes do REG (ou do RE de transição) são empacotadas em vesículas e estas moléculas "guardadas" chegam ao ERGIC, elas retornam ao REG em vesículas recobertas por COP I. Este retorno é denominado **transporte retrógrado** de carga e contrasta com o **transporte anterógrado** de carga descrito antes.

Uma vez que estas vesículas formam-se em um local determinado da célula e precisam chegar a seu destino, é necessário levar em consideração um conjunto adicional de informações, particularmente o modo como as vesículas são transportadas para seu destino. Apesar de estes serem conceitos interessantes para serem ponderados, a complexidade deste mecanismo impede a sua discussão ampla aqui; em vez disso, é apresentado um apanhado geral superficial. (Para maiores informações, consultar um **livro-texto** de biologia celular.)

Ao se formarem, as vesículas contendo carga possuem não somente uma capa de coatomer ou de clatrina, mas também outros marcadores e receptores de superfície. Alguns destes receptores interagem com microtúbulos e com complexos de proteínas motoras, responsáveis pela movimentação das vesículas. Como será discutido adiante (ver **Citoesqueleto**) os microtúbulos são estruturas longas, retas, rígidas, semelhantes a túbulos, que se originam no **centro organizador de microtúbulos (MTOC, microtubule organizing center)** da célula e estendem-se para a periferia da célula.

O MTOC fica localizado nas vizinhanças do complexo de Golgi, e estas extremidades dos microtúbulos são denominadas **extremidades menos**; a outra extremidade de cada túbulo, perto da periferia da célula, é a **extremidade mais**. O motor

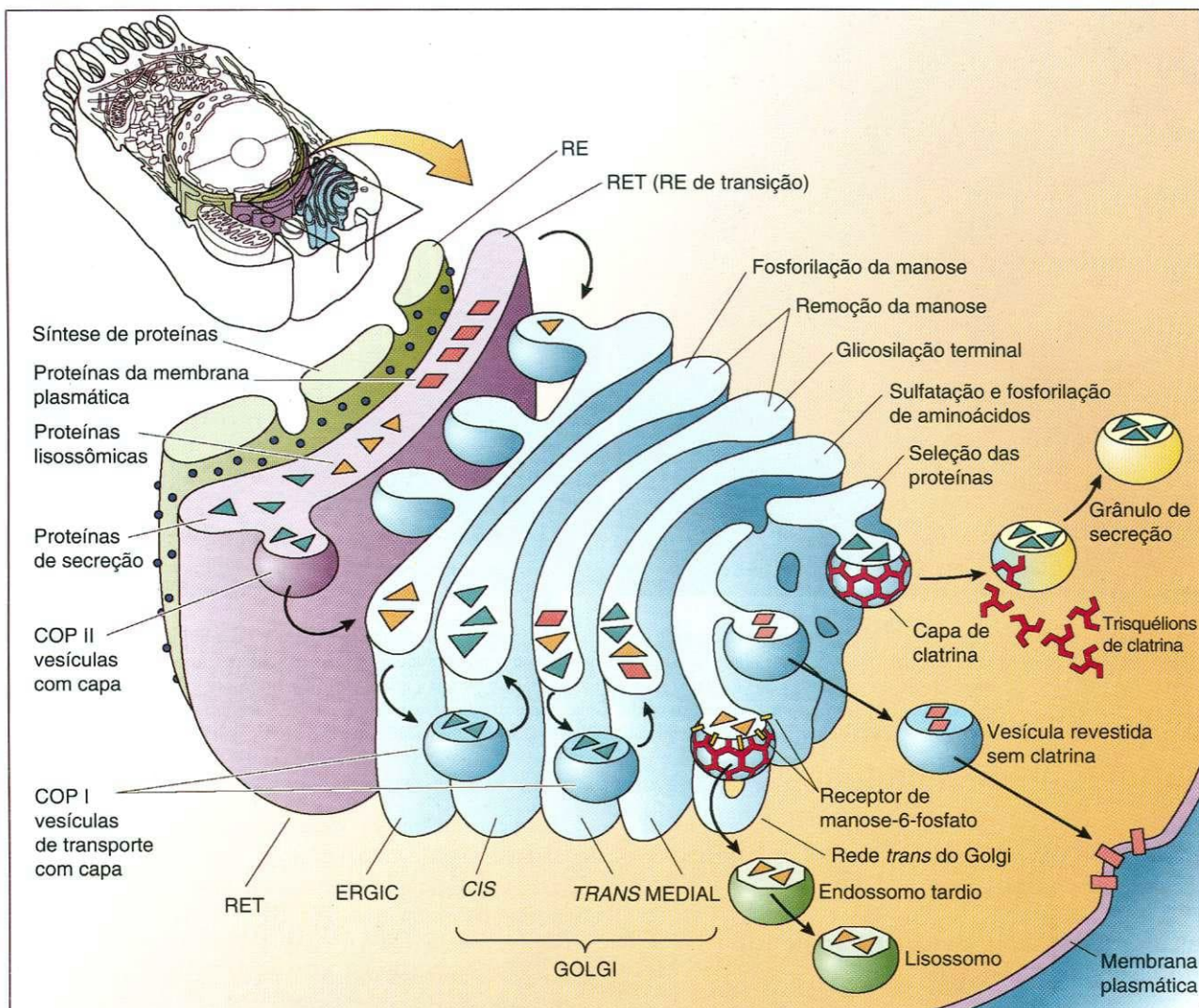


Fig. 2.20 Diagrama esquemático do aparelho de Golgi e empacotamento na rede *trans* do Golgi. RET, retículo endoplasmático de transição.

molecular que impulsiona as vesículas para a extremidade menos (em direção ao MTOC) é a *dineína*, e seu complexo protéico acessório. O motor molecular que impulsiona as vesículas em direção à extremidade positiva (afastando-se do MTOC) é a *quinasina* e seu complexo protéico associado. Assim, tanto as vesículas originárias do RE, como as do ERGIC, são impulsionadas em direção ao MTOC e são movidas por *dineína*, enquanto as vesículas que deixam o complexo de Golgi em uma direção retrógrada para o ERGIC ou para o RE G são movidas pela *quinasina*.

Fazendo a Seleção na Rede *Trans* do Golgi

A rede *trans* do Golgi é responsável pela seleção das proteínas para seguirem determinados trajetos, de modo a chegarem à membrana plasmática, aos grânulos de secreção, ou aos lisossomos.

A carga que sai da TGN está contida em vesículas e pode fazer o seguinte (ver Fig. 2.20):

- Inserir-se na membrana celular como proteínas ou lipídios de membrana

- Fundir-se com a membrana celular de modo que a proteína transportada por ela é lançada *imediatamente* no espaço extracelular
- Congregar-se no citoplasma, próximo da membrana apical da célula, como **grânulos de secreção (vesículas)** e, a um determinado sinal, fundir-se *com* a membrana celular para liberação *eventual* da proteína para fora da célula
- Fundir-se *com* **endossomos tardios** (ver adiante) liberando seu conteúdo nesta organela, que se torna, então, um lisossomo

Os três primeiros processos são denominados **exocitose**, pois o material sai do citoplasma propriamente dito. Nem a liberação imediata para o espaço extracelular, nem a inserção na membrana celular necessita da participação de um determinado processo de regulação; assim, diz-se que ambos os processos seguem uma **via secretora constitutiva (via obrigatória)**. Contrastando com esta, as vias para os lisossomos e para as vesículas de secreção são denominadas **vias secretoras reguladas**.

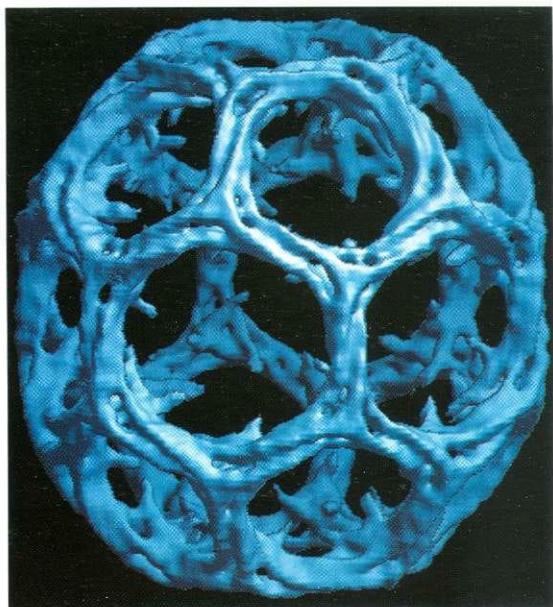


Fig. 2.21 Uma representação da capa de clatrina com uma resolução de 21 Å. A fim de possibilitar uma visão clara do trajeto das pernas do trisquelion, o domínio amino terminal e a maior parte da conexão foram removidos desta representação. (De Smith CJ, Grigorieff N, Pearse BM: Clathrin coats at 21 Å resolution. A cellular assembly designed to recycle multiple membrane receptors. *EmboJ* 17:4943-4953, 1998. Com permissão da Oxford University Press.)

TRANSPORTE DE PROTEÍNAS LISOSSÔMICAS. O processo de seleção começa com a fosforilação de resíduos de manose das proteínas lisossômicas (hidrolases lisossômicas) nas cisternas *cis* da pilha de Golgi. Quando estas proteínas chegam à rede *trans* do Golgi, sua manose-6-fosfato (M6P) é reconhecida como um sinal e elas ligam-se aos receptores de manose-6-fosfato, proteínas transmembrana da membrana TGN.

Forma-se uma pequena fosseta com o auxílio de **trisquelions de clatrina**, que são complexos protéicos constituídos por três cadeias pesadas e três cadeias leves formando uma estrutura com três braços, que irradiam de um ponto central (Fig. 2.21; ver Fig. 2.20). Os trisquelions fazem uma automontagem, revestindo o aspecto citoplasmático da TGN rico em receptores M6P, aos quais a M6P está ligada. Com o aprofundamento da fosseta, ela se separa da TGN e forma uma **vesícula revestida de clatrina**. A capa de clatrina também é denominada **cesta de clatrina**.

A vesícula revestida de clatrina perde rapidamente sua capa de clatrina, que, ao contrário da formação da cesta de clatrina, é um processo que consome energia. A vesícula sem a capa chega ao endossomo tardio, com o qual se funde e no qual libera seu conteúdo (endossomos são discutidos adiante).

Como as capas de clatrina são utilizadas para muitos outros tipos de vesículas, uma proteína intermediária, a **adaptina**, fica interposta entre o aspecto citoplasmático da molécula receptora e a clatrina. Há muitos tipos diferentes de adaptinas. Cada um com um sítio de ligação para um determinado receptor, assim como um sítio de ligação para a clatrina.

TRANSPORTE REGULADO DE PROTEÍNAS SECRETORAS. As proteínas que serão liberadas no espaço extracelular de uma maneira descontínua também requerem a formação de vesícu-

las revestidas por clatrina. O sinal para sua formação é desconhecido; entretanto, acredita-se que o mecanismo seja similar ao das proteínas lisossômicas.

Ao contrário das vesículas que transportam enzimas lisossômicas, os grânulos de secreção são bastante grandes e carregam uma quantidade muito maior de proteínas do que há receptores na superfície da vesícula. Adicionalmente, o conteúdo dos grânulos de secreção torna-se condensado com o transcorrer do tempo, em consequência da perda de fluido pelos grânulos de secreção (ver Figs. 2.6 e 2.20). Durante este processo de aumento de concentração, com frequência, estas vesículas são denominadas **vesículas de condensação**. Além disso, os grânulos de secreção de células polarizadas permanecem localizados em uma determinada região da célula. Eles permanecem como acúmulos de grânulos de secreção que, reagindo a um determinado sinal (p.ex., um neurotransmissor ou um hormônio), fundem-se com a membrana celular e liberam seu conteúdo no espaço extracelular.

TRANSPORTE PELA VIA CONSTITUTIVA. Todas as vesículas que participam do transporte não-seletivo, tais como as que vão do REG para a rede *cis* do Golgi, ou entre as cisternas da pilha de Golgi, ou utilizam a via constitutiva entre a TGN e a membrana plasmática, também necessitam de uma vesícula com um revestimento (ver Fig. 2.20). Entretanto, neste caso, o revestimento é constituído por um complexo protéico com sete unidades (**coatomer**) em vez de clatrina. Cada proteína do complexo coatomer é denominada **subunidade protéica da capa (COP, coat protein subunit)**, cuja montagem, ao contrário da clatrina, depende de energia e permanece com a vesícula até ela chegar ao seu destino pretendido. Como foi indicado antes, há dois tipos de **coatomers**, **COP I** e **COP II**.

As vesículas originárias da TGN são impulsionadas ao longo de tratos de microtúbulos usando a quinesina e seu complexo de proteínas associadas. Entretanto, estas vesículas também usam uma via alternativa, que talvez seja sua via primária, de filamentos de actina. O motor que impulsiona estas vesículas é a miosina II; acredita-se que a miosina II é levada para a rede *trans* do Golgi subsequente a, ou em conjunção com, o recrutamento de trisquelions de clatrina para o local de formação das vesículas.

Concepção Alternativa do Aparelho de Golgi

Uma concepção alternativa do aparelho de Golgi sugere a ocorrência de maturação das cisternas, em vez de um transporte anterógrado das vesículas.

As duas teorias predominantes do **transporte anterógrado das vesículas** (já descrito) e a **maturação das cisternas** são mutuamente incompatíveis, e há amplas evidências em favor de ambas. A teoria da maturação das cisternas sugere que, ao invés de a carga ser transportada através das várias regiões do Golgi, ela permanece **estacionária** e os vários sistemas **enzimáticos** do Golgi são transportados de um modo retrógrado, na sequência correta e no tempo indicado, de modo que uma dada cisterna estacionária amadurece transformando-se na cisterna subsequente.

À primeira vista, a teoria da maturação da cisterna pode parecer questionável; entretanto, ela pode ser ilustrada por um

fenômeno observado comumente. Quando uma pessoa está sentada em um trem parado e observa outro trem parado nos trilhos vizinhos, se um dos trens começa a movimentar-se, inicialmente é difícil determinar que trem está se movendo e, sem auxílios visuais externos, não é possível chegar-se a uma determinação razoável. O estado atual da pesquisa não permite determinar qual das duas teorias é a correta, mas a maioria dos livros-texto de histologia e de biologia celular favorece a teoria do transporte anterógrado das vesículas.

Endocitose, Endossomos e Lisossomos

A endocitose, os endossomos e os lisossomos estão relacionados com ingestão, seqüestro e degradação de substâncias internalizadas do espaço extracelular.

O processo pelo qual uma célula ingere macromoléculas, material em partículas, e outras substâncias contidas no espaço extracelular, é denominado **endocitose**. O material endocitado é englobado dentro de uma vesícula adequada ao seu volume. Quando a vesícula é grande (>250 nm de diâmetro), este método é denominado **fagocitose** (comido por uma célula) e a vesícula resultante constitui um **fagossomo**. Quando a vesícula é pequena (<150 nm de diâmetro), a endocitose é denominada **pinocitose** (bebida por uma célula) e a vesícula é denominada **vesícula pinocítica**.

Mecanismos de Endocitose

A endocitose é dividida em duas categorias: fagocitose e pinocitose.

Fagocitose

O processo de englobamento de grandes partículas de matéria, tais como microorganismos, fragmentos celulares e células (p.ex., hemácias mortas), geralmente é efetuado por células especializadas denominadas **fagócitos**. Os fagócitos mais comuns são os leucócitos do sangue, **neutrófilos** e **monócitos**. Quando os **monócitos** saem da corrente sanguínea, a fim de realizar sua tarefa de fagocitar, passam a ser denominados **macrófagos**.

Os fagócitos são capazes de internalizar material em partículas pois possuem receptores que reconhecem certas características da superfície do material a ser englobado. Das destas características da superfície mais bem conhecidas provêm de estudos imunológicos e são as **regiões constantes (regiões Fc)** dos anticorpos e uma série de proteínas presentes no sangue denominadas **complemento**. Como a região variável do anticorpo liga-se à superfície de um microorganismo, a região Fc projeta-se para fora de sua superfície.

Macrófagos e neutrófilos possuem receptores Fc que, quando entram em contato, ligam as regiões Fc do anticorpo. Esta relação age como um sinal para a célula projetar pseudópodos, envolver o microorganismo e internalizá-lo formando um **fagossomo**. Provavelmente, o complemento da superfície do microorganismo auxilia a fagocitose de uma maneira semelhante, pois os macrófagos também possuem, em sua superfície, receptores para o complemento. A interação entre o comple-

mento e seu receptor presumivelmente ativa a célula para formar pseudópodos e englobar o microorganismo agressor.

Pinocitose

Como a maioria das células exporta substâncias para o espaço intercelular, elas estão continuamente adicionando à membrana plasmática as membranas das vesículas que transportam estas substâncias provenientes da rede *trans* do Golgi. A fim de manter sua forma e tamanho, estas células precisam remover continuamente o excesso de membrana e retorná-lo para ser reciclado. Este ciclo de redistribuição de membranas durante a exocitose e a endocitose é denominado **tráfego de membranas**, o movimento de membranas para vários **compartimentos** da célula e oriundo destes. Na maioria das células, a pinocitose é o processo de transporte mais ativo e é o maior contribuinte para a recaptura de membranas (Fig. 2.22).

Endocitose Mediada por Receptor

Muitas das células especializam-se na pinocitose de vários tipos de macromoléculas. A forma mais eficiente de captura destas substâncias depende da presença de proteínas receptoras (**receptores de carga**) na membrana celular. Os receptores de carga são proteínas transmembrana que se tornam associadas, extracelularmente, a determinada macromolécula (**ligante**) e, **intracelularmente**, a uma **capa de clatrina** (ver Fig. 2.20).

A montagem de trisquéllions de clatrina abaixo dos receptores de carga traciona a membrana plasmática formando uma fosseta revestida por clatrina (Figs. 2.23 e 2.24) que, eventualmente, acaba tornando-se uma **vesícula de pinocitose**, ao envolver o ligante como uma gotícula de fluido, quando está pronta para se separar da superfície. A fim de liberar esta vesícula de pinocitose, várias moléculas de **dinamina**, uma GTPase, envolvem o colo constringido da vesícula, destacam o colo fechado, e a vesícula pinocítica é liberada da membrana para dentro do citoplasma. Este método de endocitose, denominado **endocitose mediada por receptor**, permite à célula aumentar a concentração do ligante (p.ex., lipoproteína de baixa densidade) dentro da vesícula de pinocitose.

Uma vesícula de pinocitose típica pode ter até 1.000 receptores de carga de vários tipos, pois eles podem ligar diferentes **macromoléculas**. Cada receptor de carga está ligado à sua própria adaptina, a proteína com um sítio de ligação para o aspecto citoplasmático do receptor, assim como um sítio de ligação para o trisquéllion de clatrina.

Endossomos

Os endossomos estão divididos em dois compartimentos: endossomos iniciais, situados perto da periferia da célula, e endossomos tardios, situados mais profundamente no citoplasma.

Pouco depois de se formarem, as vesículas de pinocitose perdem suas capas de clatrina (que retornam para o "pool" de trisquéllion de clatrina do citossol) e fundem-se com **endossomos iniciais** (Fig. 2.25; ver Fig. 2.22), um sistema de vesículas e túbulos localizado perto da membrana plasmática. Quando todo o conteúdo da vesícula de pinocitose precisa ser degrada-

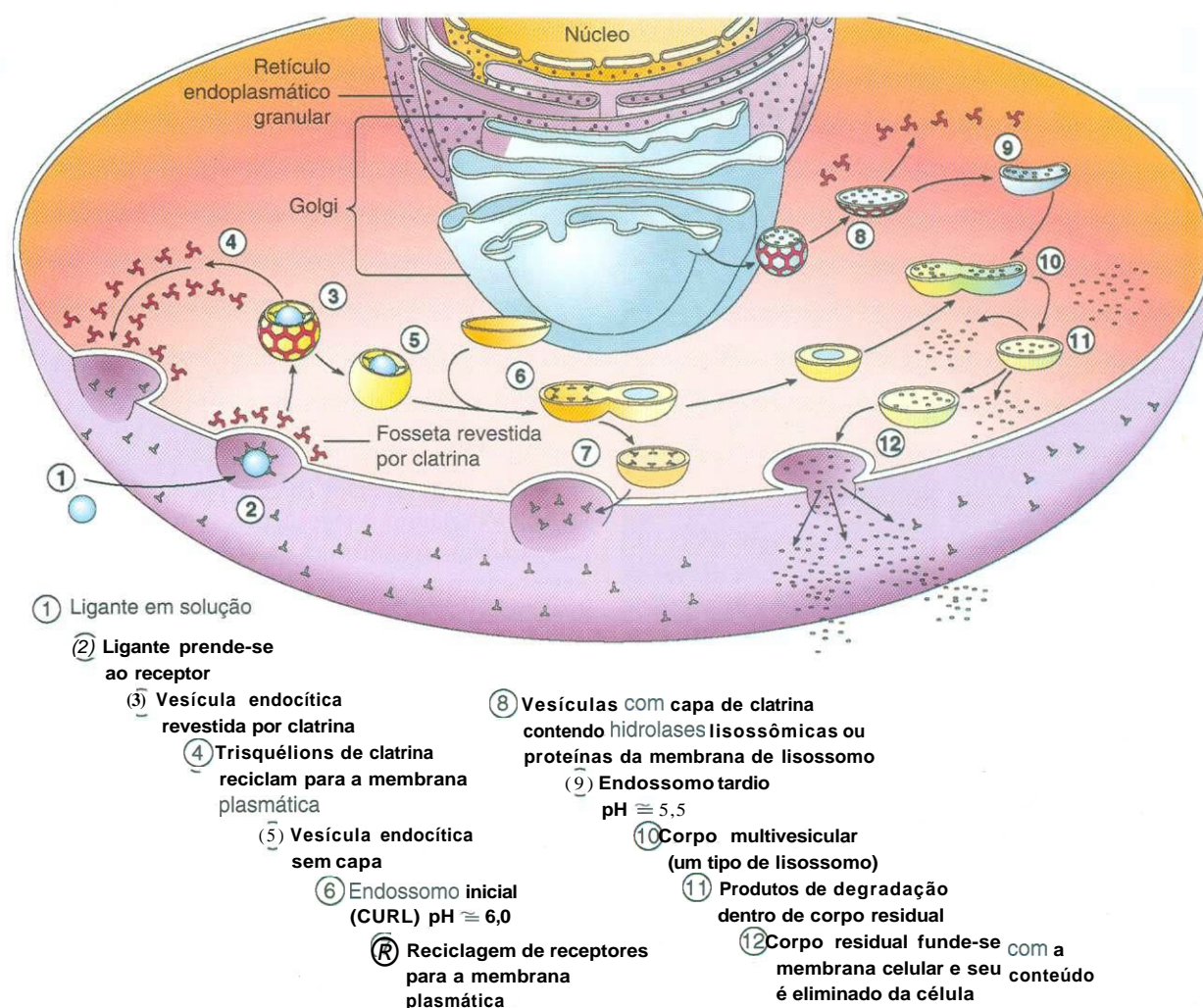


Fig. 2.22 Diagrama esquemático ilustrando as vias endossômicas. CURL, compartimento para o desacoplamento do receptor do ligante.

do, o material do endossomo inicial é transferido para um **endossomo tardio**. Este conjunto semelhante de túbulos e vesículas, localizado mais profundamente no citoplasma perto do aparelho de Golgi, ajuda a preparar este conteúdo para sua eventual destruição por lisossomos.

Coletivamente, os endossomos iniciais e tardios constituem o **compartimento endossômico**. As membranas de todos os endossomos contêm bombas H^+ ligadas a ATP, que acidificam o interior dos endossomos bombeando ativamente íons H^+ para o interior do endossomo, de modo que o endossomo inicial tem um pH 6,0 e o endossomo tardio um pH 5,5.

O material que entra no endossomo inicial pode ser recuperado deste compartimento e retornado para sua localização anterior, como ocorre com os receptores de carga que precisam ser reciclados. Quando a vesícula de pinocitose se funde com o endossomo inicial, o meio ácido deste **desacopla** o ligante de sua molécula receptora. O ligante permanece na luz do endossomo inicial, enquanto as moléculas do receptor (p.ex., receptores de lipoproteína de baixa densidade) retornam para a membrana plasmática. Alguns autores referem-se a este tipo de endossomo inicial como um

CURL (*compartment for uncoupling of receptor and ligand*, compartimento de desacoplamento do receptor do ligante) (ver Figs. 2.22 e 2.25).

Alguns minutos depois de entrar no endossomo inicial, o ligante é transferido para um endossomo tardio (como no caso

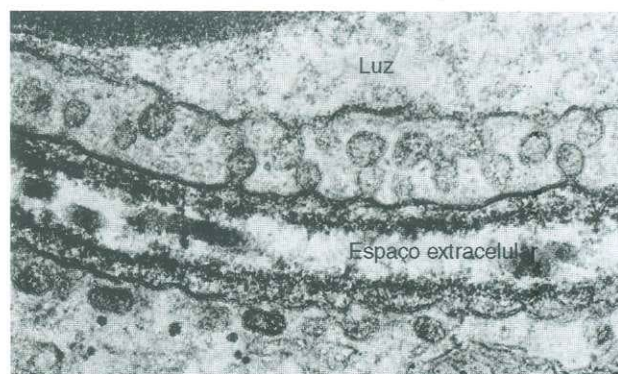


Fig. 2.23 Micrografia eletrônica da endocitose em um capilar. (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

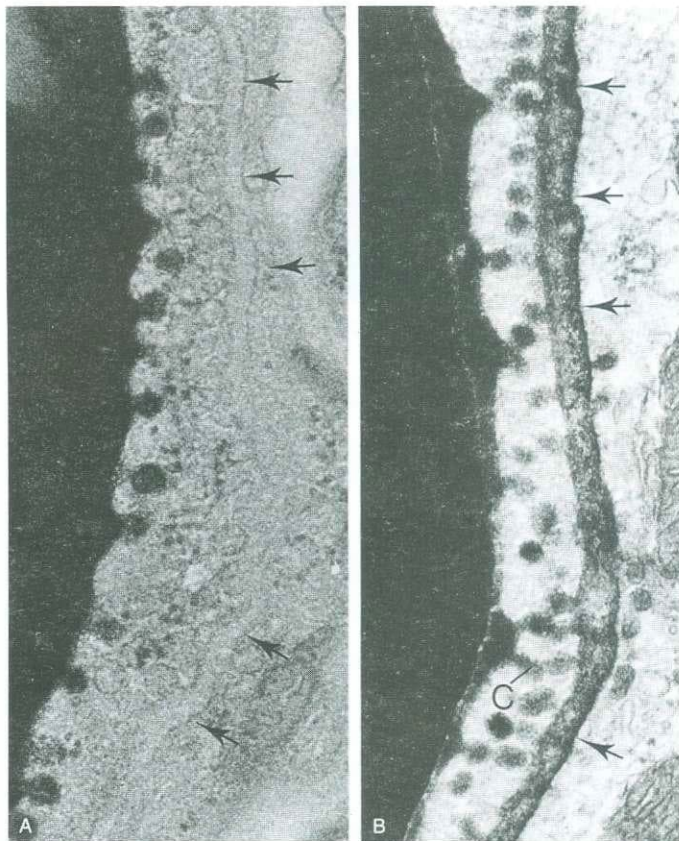


Fig. 2.24 Micrografia eletrônica do transporte da microperoxidase, uma molécula marcadora, através da célula endotelial de um capilar (35.840 \times). A, A luz do capilar está cheia com o marcador; notar sua captação por vesículas pinocíticas da face voltada para a luz. B, Um minuto mais tarde, o marcador foi transportado através da célula endotelial e exocitado para o tecido conjuntivo do espaço extracelular (demarcado por setas). A letra C indica a região de vesículas fundidas formando um canal temporário entre a luz do capilar e o espaço extracelular. (De Hopkins CR; Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

da lipoproteína de baixa densidade), ou é empacotado para retornar para a membrana plasmática, onde é liberado (p.ex., transferrina) no espaço extracelular. Ocasionalmente, ambos, receptor e ligante (p.ex., o fator de crescimento da epiderme e seu receptor), são transferidos para o endossomo tardio a fim de, eventualmente, serem degradados.

Ainda não foi elucidado o transporte entre os endossomos inicial e tardio. Alguns autores sugerem que os endossomos iniciais migram, acompanhando trajetos de microtúbulos, dirigindo-se para um local mais profundo da célula onde tornam-se endossomos tardios. Outros postulam que os endossomos iniciais e tardios são dois compartimentos separados e que **vesículas carregadoras endossômicas** específicas transferem material de endossomos iniciais para os tardios. Acredita-se que estas últimas sejam vesículas grandes contendo numerosas vesículas pequenas **descritas como corpos multivesiculares** em micrografias eletrônicas. Ambas as teorias reconhecem a presença de um sistema de microtúbulos ao longo do qual o endossomo inicial, ou a vesícula transportadora endossômica, percorre seu caminho até o endossomo tardio.

Lisossomos

Os lisossomos têm um pH ácido e contêm enzimas hidrolíticas.

O conteúdo dos endossomos tardios é enviado para digestão enzimática na luz de organelas especializadas denominadas **lisossomos** (Fig. 2.26; ver Fig. 2.25). A forma dos lisossomos varia de arredondada a polimorfa. Seu diâmetro médio é de 0,3 a 0,8 μm e cada um contém pelo menos 40 tipos diferentes de **hidrolases ácidas**, tais como sulfatases, proteases, nucleases, lipases e glicosidases, entre outras. Como todas estas enzimas requerem um ambiente ácido para seu funcionamento ótimo, a membrana lisossômica possui bombas de **prótons**, que transportam ativamente **íons H^+** para dentro do lisossomo, mantendo, desta maneira, sua luz em pH 5,0 (ver Fig. 2.22).

Os lisossomos ajudam a digerir **não** somente macromoléculas, microorganismos fagocitados, restos de células e células, mas também organelas em excesso ou senescentes, tais como mitocôndrios e RE G. As várias enzimas digerem o material englobado tornando pequenos e solúveis os produtos finais, que são transportados por proteínas carregadoras da membrana dos lisossomos para o citossol e, ou são reusados pela célula, ou exportados da célula para o espaço extracelular.

Formação de Lisossomos

Os lisossomos recebem suas enzimas hidrolíticas, assim como suas membranas, da rede **trans** do Golgi; entretanto, elas

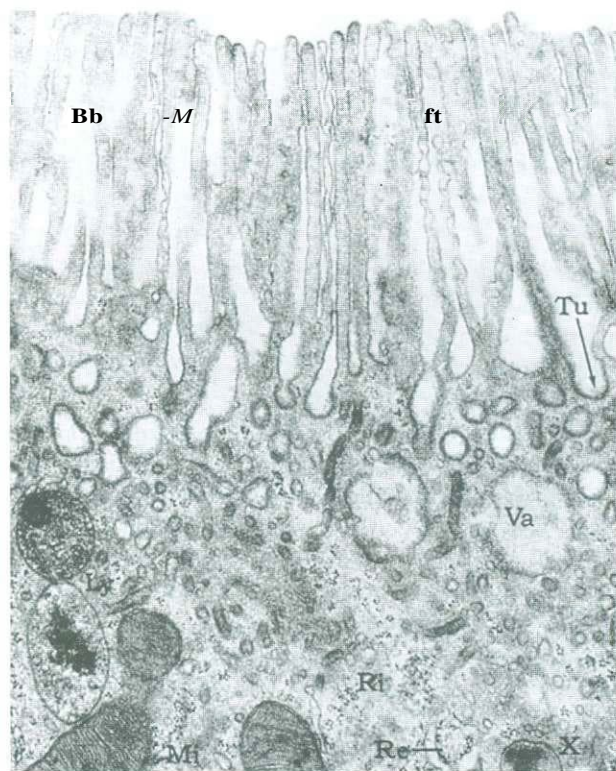


Fig. 2.25 Vesículas endocíticas (Tu) de uma célula do túbulo proximal do córtex renal. Notar a presença de microvilosidades (Bb), lisossomo (Ly), mitocôndrios (Mi), retículo endoplasmático granular (Re), ribossomos livres (Ri) e, possivelmente, endossomos iniciais (Va) (25.000 \times). (De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

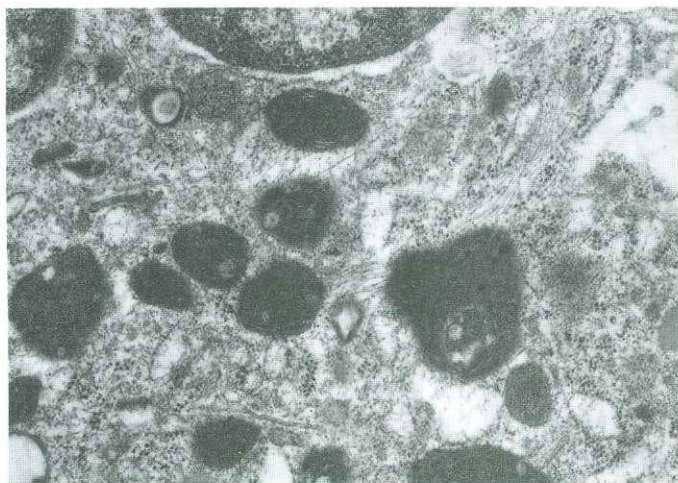


Fig. 2.26 Lisossomos de macrófagos alveolares de rato em cultura (45.000X). (De Sakai M, Araki N, Ogawa K: Lysosomal movements during heterophagy and autophagy: With special reference to nematolysosome and wrapping lysosome. J Electron Microsc Tech 12:101-131, 1989. Copyright © 1989. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc., uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

chegam em vesículas distintas. Apesar de ambos os tipos de vesículas possuírem uma capa de clatrina, ao se destacarem da TGN, a capa de clatrina é perdida pouco depois de sua formação. As vesículas sem capa fundem-se, então, com endossomos tardios.

As vesículas que transportam enzimas lisossômicas possuem **receptores de manose-6-fosfato**, aos quais estas enzimas estão ligadas. No ambiente ácido do endossomo tardio, as enzimas lisossômicas dissociam-se de seus receptores, seu resíduo de manose torna-se **desfosforilado**, e os receptores são reciclados retornando para a TGN. Deve ser compreendido que as hidrolases lisossômicas desfosforiladas não mais podem ligar-se aos receptores de manose-6-fosfato e, por isso, permanecem no endossomo tardio (ver Figs. 2.20 e 2.22).

Quando os endossomos tardios possuem componentes enzimáticos e de membrana, alguns autores levantam a hipótese de que o endossomo tardio funde-se com um lisossomo. Entretanto, outros sugerem que ele amadurece tornando-se um lisossomo.

Transporte de Substâncias para os Lisossomos

Há três modos pelos quais as substâncias destinadas para a degradação nos lisossomos chegam a estas organelas: através de fagossomos, de vesículas de pinocitose e de autofagossomos (ver Fig. 2.22).

O material fagocitado, contido dentro de **fagossomos**, dirige-se para o interior da célula. O fagossomo une-se a um lisossomo ou a um endossomo tardio. As enzimas hidrolíticas digerem a maior parte do conteúdo do fagossomo, especialmente os componentes protéicos e carboidratos. Entretanto, os **lipídios** resistem mais a uma digestão completa, e permanecem contidos dentro do lisossomo gasto, agora denominado **corpo residual**.

Organelas senescentes, tais como **mitocôndrios**, assim como organelas não mais necessárias para a célula, ou o REG de um fibroblasto quiescente, precisam ser degradadas. As organelas em questão tornam-se envolvidas por elementos do retículo endoplasmático e ficam contidas dentro de vesículas denominadas **autofagossomos**. Estas estruturas fundem-se com endossomos tardios ou com lisossomos e partilham o mesmo destino subsequente que o dos fagossomos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Distúrbios de Armazenamento dos Lisossomos

Algumas pessoas com deficiências hereditárias de enzimas são incapazes de degradar completamente várias macromoléculas para subprodutos **solúveis**. Com o acúmulo de intermediários insolúveis destas substâncias dentro dos lisossomos, estes aumentam de tamanho o suficiente para interferir na capacidade destas células para realizarem suas funções (Quadro 2.1).

Provavelmente, a mais conhecida destas condições é a **doença de Tay-Sachs**, que ocorre principalmente em crianças do nordeste da Europa com ancestrais judaicos e em algumas pessoas da Luisiana com ancestrais "Cajun". Estas crianças apresentam uma deficiência da enzima **hexosaminidase** e não podem catabolizar **gangliosídeos GM₂**. Apesar de a maioria das células destas crianças acumular o gangliosídeo **GM₂** nos lisossomos, são os neurônios do sistema nervoso central e periférico os primeiros a apresentarem **problemas**. Os lisossomos destas células **tornam-se** tão **ingurgitados** que interferem na função neuronal levando as crianças a se tornarem vegetativas no primeiro ou segundo ano e a morrerem no terceiro ano de vida.

Peroxisossomos

Peroxisossomos são organelas que se auto-replicam e contêm enzimas oxidativas.

Os **peroxissomos (microcorpos)** são organelas pequenas (0,2 a 1,0 μm de diâmetro), de forma esférica a ovóide, envolvidas por uma membrana, e que contêm mais de 40 enzimas oxidativas, especialmente **urato oxidase**, **catalase** e **D-aminoácido oxidase** (Fig. 2.27). Eles estão presentes em quase todas as células animais e participam do catabolismo de ácidos graxos de cadeia longa (**beta oxidação**), formando **acetil coenzima A (CoA)**, assim como **peróxido de hidrogênio (H₂O₂)** combinando o hidrogênio do ácido graxo com oxigênio molecular. O acetil CoA é usado pela célula para suas próprias necessidades **metabólicas**, ou é exportado para o espaço intercelular, onde é usado por células vizinhas. O peróxido de hidrogênio desintoxica vários agentes nocivos (**p.ex.**, etanol) e mata **microorganismos**. O excesso de peróxido de hidrogênio é destruído pela enzima **catalase**.

As proteínas destinadas aos peroxissomos não são fabricadas no REG, mas no citossol e são transportadas para os peroxissomos através de dois sinais específicos que têm os peroxissomos como alvo e dirigem as proteínas do citossol para o pe-

QUADRO 21 Principais Doenças Lisossômicas de Armazenamento

TIPO DE DOENÇA	NOME DA DOENÇA	DEFICIÊNCIA ENZIMÁTICA	ACÚMULO DE METABÓLITOS
Glicogenose	Doença de Pompe (tipo II)	Glicosidase lisossômica	Glicogênio
Esfingolipidose	Gangliosidose GM ₁	Gangliosidose GM ₁ beta-galactosidase	Gangliosídeo GM ₁ ; oligossacarídeos contendo galactose
Esfingolipidose	Gangliosidose GM ₂ (doença de Tay-Sachs)	Hexosaminidase A	Gangliosídeo GM ₂
Esfingolipidose	Gangliosidose GM ₂ (doença de Gaucher)	Glicocerebrosidase	Glicocerebrosídeo
Esfingolipidose	Gangliosidose GM ₃ (doença de Neimann-Pick)	Esfingomielinase	Esfingomielina
Mucopolissacaridose	MPS I H (Hurler)	α-L-iduronidase	Sulfato de heparana e de dermatana
Mucopolissacaridose	MPS II (Hunter)	L-iduronossulfato sulfatase	Sulfato de heparana e de dermatana
Glicoproteinose		Enzimas que degradam cadeias polissacarídicas laterais de glicoproteínas	Vários, dependendo da enzima

Modificado de Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Basic Pathology, 5.^aed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

roxíssimo, onde reconhecem os receptores de importação, ligados à membrana, exclusivos para estes sinais. Entretanto, algumas proteínas da membrana dos peroxissomos podem ser fabricadas no REG, onde são marcadas para os peroxissomos. De modo semelhante aos mitocôndrios, os peroxissomos aumentam de tamanho e passam por fissão, a fim de formar novos peroxissomos; entretanto, eles não possuem seu próprio material genético.

Proteassomos

Os proteassomos são pequenas organelas compostas por complexos protéicos responsáveis pela proteólise de proteínas malformadas e etiquetadas com ubiquitina.

A população de proteínas de uma célula está em um fluxo constante em consequência da síntese, exportação e degradação contínuas destas macromoléculas. Com frequência, proteínas, tais como as que agem na regulação do metabolismo, precisam ser degradadas para assegurar que a resposta metabólica a um único estímulo não seja prolongada. Além disso, as proteínas que foram desnaturadas, danificadas ou malformadas precisam ser eliminadas; principalmente as proteínas antigênicas que foram endocitadas por células apresentadoras de antígeno (APCs, *antigen presenting cells*) que precisam ser cindidas em pequenos fragmentos de polipeptídeos (**epítomos**) para tornar possível sua apresentação a linfócitos T para serem reconhecidos e ser montada uma resposta imune.

O processo de proteólise citossólica é cuidadosamente controlado pela célula e exige que a proteína seja reconhecida como um candidato potencial para a degradação. Este reconhecimento envolve a **ubiquitinação**, um processo pelo qual várias moléculas de ubiquitina (uma cadeia polipeptídica com 76 aminoácidos) são ligadas a um resíduo lisina da

proteína candidata a formar uma **proteína poliubiquitinada**. Tendo a proteína sido etiquetada desta maneira, ela é degradada por **proteassomos**, complexos protéicos com multissubunidades. Durante a proteólise, as moléculas de ubiquitina são liberadas e voltam para o "pool" citoplasmático. O mecanismo da ubiquitinação requer (1) a cooperação de uma série de enzimas, incluindo **enzimas ativadoras de ubiquitina**; (2) uma família de **enzimas conjugadoras de ubiquitina**; e (3) um certo número de **ligases de ubiquitina**; cada uma das quais reconhece uma ou mais proteínas do substrato.

A ubiquitinação, a liberação de ubiquitina da proteína candidata e o mecanismo de degradação da proteína pelo proteassomo são todos processos que consomem energia.

Mitocôndrios

Os mitocôndrios possuem seu próprio DNA e efetuam fosforilação oxidativa e síntese de lipídios.

Os **mitocôndrios** são organelas flexíveis, com forma de bastonete, 0,5 a 1 |xm de circunferência e, algumas vezes, até 7 µm de comprimento. A maioria das células animais possui grande número de mitocôndrios (até 2.000 por célula hepática) porque, através da **fosforilação oxidativa**, eles produzem **ATP**, uma forma estável de armazenamento de energia, que pode ser usada pela célula para suas várias atividades que consomem energia.

Cada mitocôndrio possui uma **membrana externa**, lisa, e uma **membrana interna**, com dobras (Fig. 2.28; ver Fig. 2.6). As dobras da membrana interna, denominadas **cristas**, aumentam muito a área da superfície da membrana. O número de cristas presentes em um mitocôndrio está diretamente relacionado com as necessidades de energia da célula; assim, um mitocô-

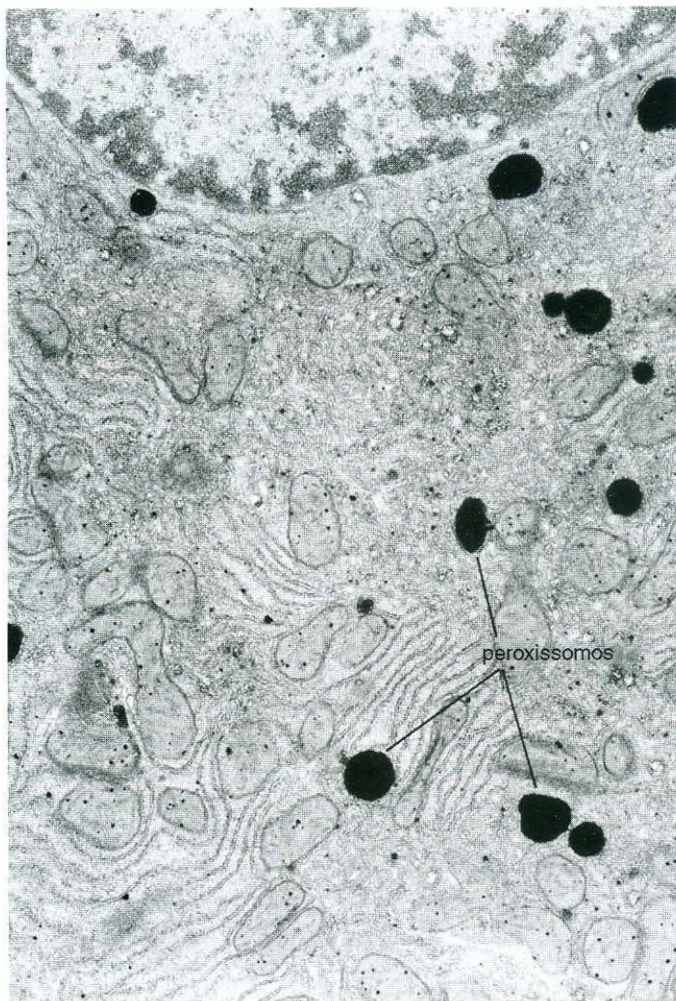


Fig. 2.27 Peroxissomos em hepatócitos (10.700×). As células foram tratadas com 3',3'-diaminobenzidina e tetróxido de ósmio, cuja reação resultou em um produto preto produzido pela enzima catalase, localizada dentro dos peroxissomos. (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

drio de uma célula muscular cardíaca tem mais cristas do que um mitocôndrio de um osteócito. O espaço estreito (10 a 20 nm) entre a membrana interna e a externa é denominado **espaço intermembranas**, e o espaço delimitado pela membrana interna é denominado **espaço da matriz (espaço intercristas)**. O conteúdo destes dois espaços é diferente e é discutido adiante.

Membrana Mitocondrial Externa e Espaço Intermembranas

A **membrana mitocondrial externa** possui um grande número de **porinas**, proteínas integrais com vários segmentos transmembrana. Cada porina forma um grande canal aquoso através do qual podem passar moléculas solúveis em água com até 10 kD. Como esta membrana é relativamente permeável a pequenas moléculas, incluindo proteínas, o conteúdo do **espaço intermembranas** assemelha-se ao do citossol. Outras proteínas localizadas na membrana externa são responsáveis pela formação dos lipídios mitocondriais.

Membrana Mitocondrial Interna

A membrana mitocondrial interna apresenta dobras, que formam cristas, a fim de aumentar a área da superfície disponível para a ATP sintase e para a cadeia respiratória.

A membrana interna do mitocôndrio, que delimita o espaço da matriz, apresenta dobras que formam cristas. Esta membrana é rica em **cardiolipina**, um fosfolípido que possui quatro cadeias de ácidos graxos, em vez das duas usuais. A presença deste fosfolípido em alta concentração torna a membrana interna quase impermeável a íons, elétrons e prótons.

Em algumas regiões, as membranas externa e interna entram em contato uma com a outra; estes **sítios de contato** agem como vias para a entrada e saída de proteínas e moléculas pequenas do espaço da matriz. Os sítios de contato são compostos por proteínas carregadoras de proteínas e reguladoras do reconhecimento de marcadores, que indicam a transportabilidade de macromoléculas específicas. Estes mesmos sítios de contato também são usados para o transporte de proteínas para o espaço intermembranas, desde que as proteínas tenham marcadores específicos para penetrarem neste espaço.

Sítios adicionais também estão disponíveis para o transporte de macromoléculas destinadas para as membranas interna e externa, ou para a matriz. Nestes sítios, as duas membranas não estão em contato uma com a outra, mas tanto a membrana interna como a externa possuem moléculas receptoras que reconhecem não somente a macromolécula que está sendo transportada, mas também as moléculas carregadoras citossólicas (e chaperonas) responsáveis pela entrega daquela macromolécula particular.

Quando observada em preparações de microscopia eletrônica com coloração negativa, a membrana interna mostra a presença de um grande número de subunidades, com forma de pirulito, de complexos protéicos denominados **ATP sintase**, responsáveis pela produção de ATP a partir de ADP e de fosfato inorgânico. A cabeça globular da subunidade, com cerca de 10 nm de diâmetro, está ligada a um **pedículo** estreito e achatado, semelhante a um cilindro, com 4 nm de largura e 5 nm de comprimento, que se projeta da membrana interna para o espaço da matriz (Fig. 2.28).

Adicionalmente, um grande número de complexos protéicos, as **cadeias respiratórias**, está presente na membrana interna. Cada cadeia respiratória é constituída por três complexos de enzimas respiratórias: (1) **complexo da NADH desidrogenase**, (2) **complexo do citocromo b-c₁**, e (3) **complexo da citocromo oxidase**. Estes complexos formam a **cadeia transportadora de elétrons** responsável pela movimentação de elétrons ao longo desta cadeia e, mais importante, funcionam como bombas de prótons que transportam H⁺ da matriz para o espaço intermembranas, estabelecendo um **gradiente eletroquímico**, que fornece energia para a ação geradora de ATP da ATP sintase.

Matriz

O **espaço da matriz** está preenchido por um fluido denso composto por pelo menos 50% de proteínas, responsáveis por

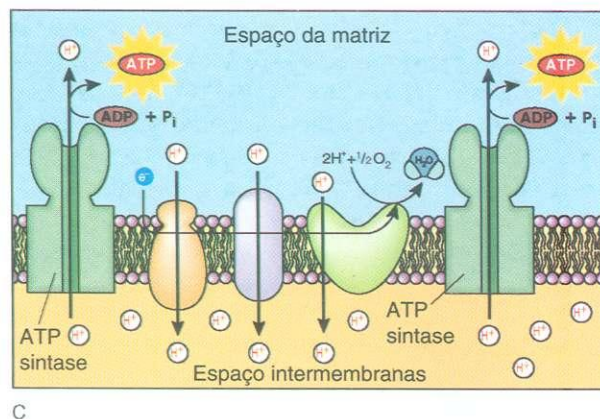
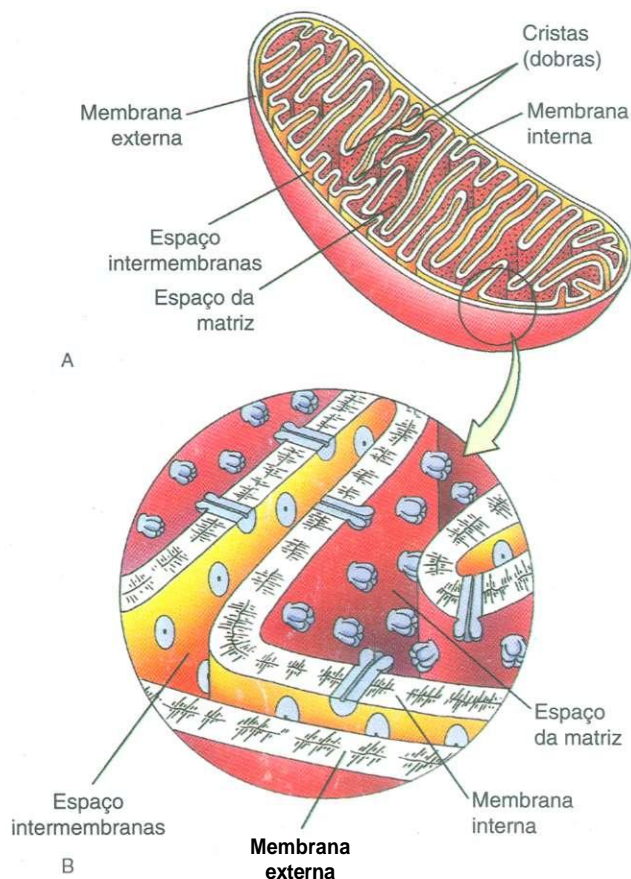


Fig. 2.28 Diagramas ilustrando a estrutura e a função dos mitocôndrios. **A**, Mitocôndrio cortado longitudinalmente mostrando a membrana externa e a interna com dobras. **B**, Diagrama de uma preparação com coloração negativa em aumento maior da região, delimitada por um círculo em **A**, mostrando as subunidades da membrana interna, ATP sintase. **C**, Diagrama mostrando dois complexos de ATP sintase e três dos cinco membros da cadeia de transporte de elétrons, que também funciona bombeando hidrogênio (H^+) da matriz para o espaço intermembranar. ATP, adenosina trifosfato.

sua viscosidade. Grande parte do componente protéico da matriz são enzimas responsáveis pela degradação sequencial de ácidos graxos e de piruvato para **acetil CoA**, um intermediário metabólico, e a oxidação subsequente deste intermediário para o **ciclo tricarboxílico (Krebs)**. Ribossomos, tRNA, mRNA e **grânulos da matriz**, densos e esféricos (30 a 50 nm), também estão presentes na matriz.

Ainda é desconhecida a função dos grânulos da matriz. Eles são compostos por fosfolipoproteína, apesar de, em algumas células, especialmente as do osso e da cartilagem, eles também ligarem magnésio e cálcio. Além disso, em células lesadas, cujos níveis citossólicos de Ca^{2+} são perigosamente altos, os grânulos da matriz podem sequestrar cálcio, a fim de proteger a célula da toxicidade do cálcio.

A matriz também contém as fitas duplas de **ácido desoxirribonucleico circular (cDNA)** mitocondrial e as enzimas necessárias para a expressão do genoma do mitocôndrio. O cDNA contém informação para a formação de somente 13 das proteínas mitocondriais, RNA 16S e 12S, e genes para 22 tRNAs. Por isso, a maioria dos códigos necessários para a formação e funcionamento dos mitocôndrios está localizada no genoma do núcleo.

Fosforilação Oxidativa

A fosforilação oxidativa é o processo responsável pela formação de ATP.

O **acetil CoA**, formado pela β -oxidação de ácidos graxos e da degradação da glicose, é oxidado no ciclo do ácido cítrico produzindo, além de **dióxido de carbono (CO_2)** grandes quantidades dos co-fatores reduzidos, nicotinamida adenina dinucleotídeo (**NADH**) e flavina adenina dinucleotídeo (**FADH₂**). Cada um destes co-fatores libera um íon hidreto (H^-), que perde dois de seus elétrons de alta energia e toma-se um **próton (H^+)**. Os elétrons são transferidos para a cadeia transportadora de elétrons e, durante a respiração mitocondrial, reduzem o oxigênio (O_2) formando água (H_2O).

De acordo com a **teoria quimiosmótica**, a energia liberada pela transferência sequencial dos elétrons é usada para transportar H^+ da matriz para o espaço intermembranar estabelecendo uma alta concentração de prótons neste espaço e exercendo uma **força motora de prótons** (ver Fig. 2.28). É somente através da ATP sintase que estes prótons podem deixar o espaço intermembranar e voltar para a matriz. Quando os prótons descem este gradiente eletroquímico, o diferencial de energia da força motora de prótons é transformado em ligações de ATP estáveis e de alta energia pela cabeça globular da subunidade da membrana interna, que catalisa a formação de ATP a partir de $ADP + P_i$. O ATP recém-formado é utilizado pelo mitocôndrio ou é transportado por um sistema $ADP - ATP$ contratransporte, para o citossol. Durante todo o processo de glicólise, do ciclo do ácido tricarboxílico e do transporte de elétrons, cada molécula de glicose gera 36 moléculas de ATP.

Em algumas células, tais como a gordura marrom de animais hibernantes, a oxidação está desacoplada da fosforilação, resultando na formação de calor em vez de ATP. Este desacoplamento depende da presença de desvios (*shunts*) de prótons, denominados **termogeninas**, que se assemelham à ATP sintase, mas não podem gerar ATP. Quando os prótons passam pelas termogeninas para voltar à matriz, a energia da força motora dos prótons é transformada em calor. Este calor que acorda o animal de seu estado de hibernação.

Origem e Replicação dos Mitocôndrios

Por causa da presença do aparelho genético **mitocondrial**, acredita-se que os mitocôndrios eram organismos de vida livre que invadiram ou foram fagocitados por células anaeróbicas eucarióticas, desenvolvendo uma **relação de simbiose**. O organismo, semelhante a um mitocôndrio, recebeu proteção e nutrientes de seu hospedeiro, e deu a este a capacidade de reduzir seu conteúdo de O_2 , simultaneamente, supri-lo com uma forma estável de energia química.

Os mitocôndrios são **auto-replicantes**, pois são gerados a partir de mitocôndrios preexistentes. Estas organelas aumentam de tamanho, replicam seu DNA e passam por uma fissão. Geralmente, a divisão ocorre através do espaço intracrista de uma das cristas localizadas centralmente. A membrana externa do mitocôndrio das metades opostas estende-se através do espaço intracrista; as metades encontram-se e fundem-se uma com a outra, deste modo dividindo o mitocôndrio em duas metades quase iguais. Os dois novos mitocôndrios afastam-se um do outro. O tempo médio de vida de um mitocôndrio é de cerca de 10 dias.

Lamela Anular

As **lamelas anulares** são agregados paralelos de membranas que delimitam espaços semelhantes a cisternas, **assemblingando-se**, assim, a cópias múltiplas, usualmente de seis a dez, de envoltórios nucleares. Elas possuem regiões semelhantes a complexos de poros nucleares (**anéis**) que estão em correspondência exata com as de membranas vizinhas. As cisternas destas organelas têm um espaçamento relativamente uniforme, estando separadas entre si por 80 a 100 nm, e são contínuas com as cisternas do REG.

Normalmente, estas organelas estão presentes somente em células com altos índices mitóticos, tais como ovócitos, células tumorais e células embrionárias. Por causa de sua semelhança como envoltório nuclear, alguns autores sugerem que elas agem como reservas do envoltório nuclear para estas células em divisão rápida. Entretanto, estudos imunocitoquímicos de lamelas anulares não dão apoio a esta suposição e não se conhece sua função nem seu significado.

INCLUSÕES

As **inclusões** são consideradas como constituindo componentes não vivos da célula, sem atividade metabólica, e não deli-

mitados por membranas. As inclusões mais comuns são glicogênio, gotículas de **lipídio**, pigmentos e cristais.

Glicogênio

O glicogênio é a forma de armazenamento da glicose.

O **glicogênio** é a forma mais comum de armazenamento da glicose nos animais e é especialmente abundante nas células dos músculos e do fígado. Na microscopia eletrônica ele aparece como acúmulos, ou **rosetas**, de partículas β (e partículas α , maiores, no fígado) que se assemelham a ribossomos, localizadas nas vizinhanças do REL. Quando solicitadas, as enzimas responsáveis pela glicogenólise degradam o glicogênio em moléculas individuais de glicose.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Distúrbios do Armazenamento de Glicogênio

Alguns indivíduos sofrem de distúrbios do armazenamento de glicogênio, em consequência de sua incapacidade de degradar o glicogênio, o que resulta no acúmulo excessivo desta substância nas células. Há três classificações desta doença: (1) hepática, (2) miopática e (3) miscelânea. A falta ou função deficiente de uma das enzimas responsáveis pela degradação é a causa destes distúrbios (Quadro 2.2).

Lipídios

Os lipídios são formas de armazenamento de triglicerídios.

Os **lipídios**, triglicerídios sob a forma de armazenamento, não somente são armazenados em células especializadas (**adipócitos**), mas também se apresentam sob a forma de gotículas individuais em vários tipos celulares, especialmente nos **hepatócitos**. A maioria dos solventes usados nas preparações histológicas extrai os triglicerídios das células, deixando espaços vazios indicativos da localização dos **lipídios**. Entretanto, usando **ósio** e glutaraldeído, os lipídios (e o colesterol) podem ser fixados em sua posição como gotículas intracelulares de tonalidade cinza-a-preto. Os lipídios são formas muito eficientes de reserva de energia; o dobro de ATPs provém de 1 g de gordura em comparação com 1 g de glicogênio.

Pigmentos

Excetuando-se a **hemoglobina** das hemácias, o pigmento mais comum do corpo é a **melanina**, produzida pelos **melanócitos** da pele e dos pêlos, pelas células **pigmentares** da retina e por células nervosas especializadas da substância negra do cérebro. Estes pigmentos têm funções protetoras da pele e do sentido da visão na retina, mas seu papel nos pêlos e neurônios não é conhecido. Além disso, em células de vida longa, tais como neurônios do sistema nervoso central e células do músculo cardíaco, foi demonstrada a presença de um pigmento amarelo-castanho,

QUADRO 2.2 Principais Subgrupos de Doenças de Armazenamento do Glicogênio

TIPO	ENZIMA DEFICIENTE	MUDANÇAS DOS TECIDOS	SINAIS CLÍNICOS
Hepático Hepatorrenal (doença de von Gierke)	Glicose-6-fosfatase	Acúmulo intracelular de glicogênio em hepatócitos e túbulos corticais dos rins	Aumento do fígado e dos rins; hipoglicemia com convulsões subsequentes; gota; sangramento; mortalidade de 50%
Miopática Síndrome de McArdle	Fosforilase do músculo	Acúmulo de glicogênio nas células do músculo esquelético	Cãimbras após exercício vigoroso; início em adultos
Miscelâneo Doença de Pompe	Maltase lisossômica ácida	Acúmulo de glicogênio Lisossomos aumentados nos hepatócitos	Dilatação maciça do coração; insuficiência cardíaca e respiratória dentro de 2 anos após o início; adultos têm forma mais suave envolvendo somente músculo esquelético

a **lipofucsina**. Ao contrário de outras inclusões, os pigmentos de lipofuscina são envolvidos por uma membrana e acredita-se que representem restos não digeríveis da atividade lisossômica. Eles se formam pela fusão de vários **corpos residuais**.

Cristais

Cristais não são comumente encontrados em células, exceto nas células de Sertoli (**cristais de Charcot-Böttcher**), nas células intersticiais (**cristais de Reinke**) dos testículos e, ocasionalmente, em macrófagos (Fig. 2.29). Acredita-se que estas estruturas sejam formas cristalinas de algumas proteínas.

CITOESQUELETO

O citoesqueleto tem três componentes principais: filamentos finos, filamentos intermediários e microtúbulos.

O citoplasma das células animais contém um **citoesqueleto**, uma complexa rede tridimensional de filamentos protéicos, responsável pela manutenção da morfologia da célula. Além disso, o citoesqueleto é um participante ativo dos movimentos celulares, seja das organelas ou vesículas citoplasmáticas, de regiões da célula, ou de toda a célula. O citoesqueleto tem três componentes (1) filamentos finos (microfilamentos), (2) filamentos intermediários e (3) microtúbulos.

Filamentos Finos

Os filamentos finos são filamentos de actina, que interagem com a miosina para realizar movimentos intracelulares ou celulares.

Os **filamentos finos (microfilamentos)** são compostos por duas cadeias de subunidades globulares, a **actina G**, enroladas uma em torno da outra, formando uma proteína filamentosa, a **actina F** (Figs. 2.30 e 2.31). A actina constitui cerca de 15% do conteúdo protéico total das células não musculares.

Somente cerca da metade da actina total da célula está sob a forma **filamentosa**, porque a forma monomérica da actina G está presa a pequenas proteínas, tais como a **profilina** e a **timosina**, que impedem sua polimerização. As moléculas de actina, presentes nas células de muitas espécies diferentes de vertebrados e invertebrados, são muito semelhantes entre si, em sua seqüência de aminoácidos, uma indicação de sua natureza altamente conservada.

Os filamentos finos têm 6 nm de espessura e possuem uma **extremidade mais**, de crescimento mais rápido, e uma **extremidade menos**, de crescimento mais lento. Quando o filamento de actina alcança o tamanho desejado, os membros de uma família de proteínas pequenas, as **proteínas de capeamen-**

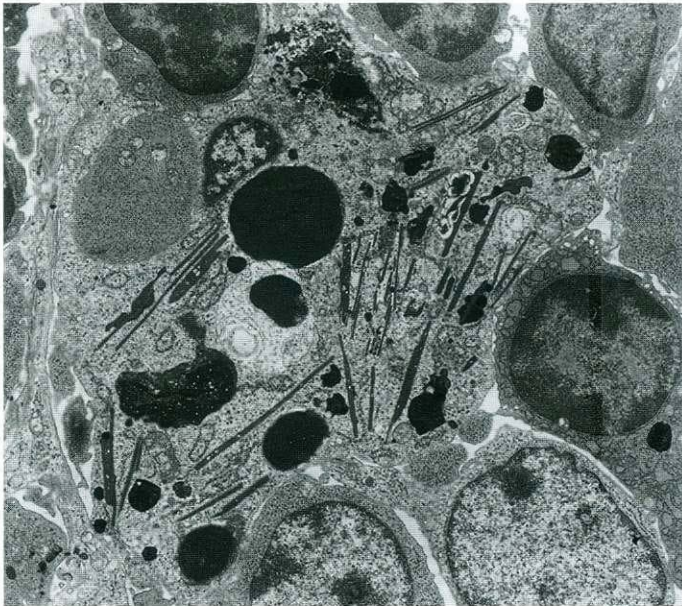


Fig. 2.29 Micrografia eletrônica de inclusões de cristalóides em um macrófago (5.100X). (De Yamazaki K: Isolated cilia and crystalloid inclusions in murine bone marrow stromal cells. Blood Cells 13:407-416, 1988.)

to, ligam-se à extremidade mais fazendo cessar o alongamento do filamento. O processo de **encurtamento** dos filamentos de actina é regulado em presença de ATP, ADP e Ca^{2+} pelas proteínas de capeamento, como a gelsolina, que impedem a **polimerização** dos filamentos. O **polifosfoinositídeo**, fosfolípido da membrana celular, tem um efeito contrário; ele remove o capuz de gelsolina permitindo o alongamento dos filamentos de actina.

Segundo seu ponto isoelétrico, há três classes de actina: **actina α** , do músculo, **actina β** e **actina γ** , das células não musculares. Apesar de a actina participar da formação de vários prolongamentos celulares, assim como da montagem de estruturas responsáveis pela motilidade, sua composição básica não é modificada. Ela é capaz de realizar seus muitos papéis através de sua associação com diferentes proteínas ligantes de actina. Destas proteínas a mais conhecida é a **miosina**, mas numerosas outras proteínas, tais como α -actinina, **espectrina**, **fimbrina**, **filamina**, **gelsolina** e **talina**, também se ligam à actina para realizar funções celulares essenciais (Quadro 2.3).

Os filamentos de actina formam feixes de vários comprimentos, dependendo da função que eles exercerão nas células não musculares. Estes feixes formam três tipos de associações:

- Feixes **contráteis**
- Redes semelhantes a géis
- Feixes paralelos

Feixes contráteis, tais como os responsáveis pela formação de sulcos de **clivagem** (anéis **contráteis**) durante a divisão **mitótica**, geralmente estão associados à miosina. Seus filamentos de actina, dispostos frouxamente, são paralelos uns aos outros, com as extremidades mais e menos **alternando-se** na mesma direção. Estes conjuntos são responsáveis pelos movimentos não somente de organelas e vesículas dentro da célula, mas também por atividades celulares tais como **exocitose** e **endocitose**, assim como a projeção de **filopódios** e **migração celular**.

A miosina associada a estes feixes **contráteis** pode ser um de vários tipos: desde a **miosina-I** até a **miosina-IX**. A miosina II forma os **filamentos grossos** (15 nm de diâmetro) e move os filamentos de actina, especialmente nas células musculares. A miosina V pode ligar-se não somente aos filamentos de actina mas também a outros componentes **citoplasmáticos**, tais como vesículas, movendo-os ao longo de um filamento de actina de uma posição para outra dentro da célula, enquanto a **miosina-I** tem sido implicada na formação e retração de **protrusões** do **córtex** dirigidas por actina celular, como na **formação** de **pseudópodos**.

As **redes semelhantes a géis** formam uma base estrutural para grande parte do **córtex celular**. Sua rigidez é dada pela proteína **filamina**, que auxilia o estabelecimento de uma rede, frouxamente organizada, de filamentos de actina, criando uma alta **viscosidade** localizada. Durante a formação dos **filopódios**, o gel se **liquefaz** pela **ação** de proteínas como a **gelsolina**, que, na presença de ATP e alto teor de Ca^{2+} , cinde os filamentos de actina e, ao formar um capuz sobre sua extremidade mais, impede-os de se alongarem.

As proteínas **fimbrina** e **vilina** são responsáveis pela organização de filamentos de **actina** em **feixes paralelos** intimamente empacotados, que formam o eixo central de **microespigões** e de **microvilosidades**, respectivamente. Estes feixes de filamentos de

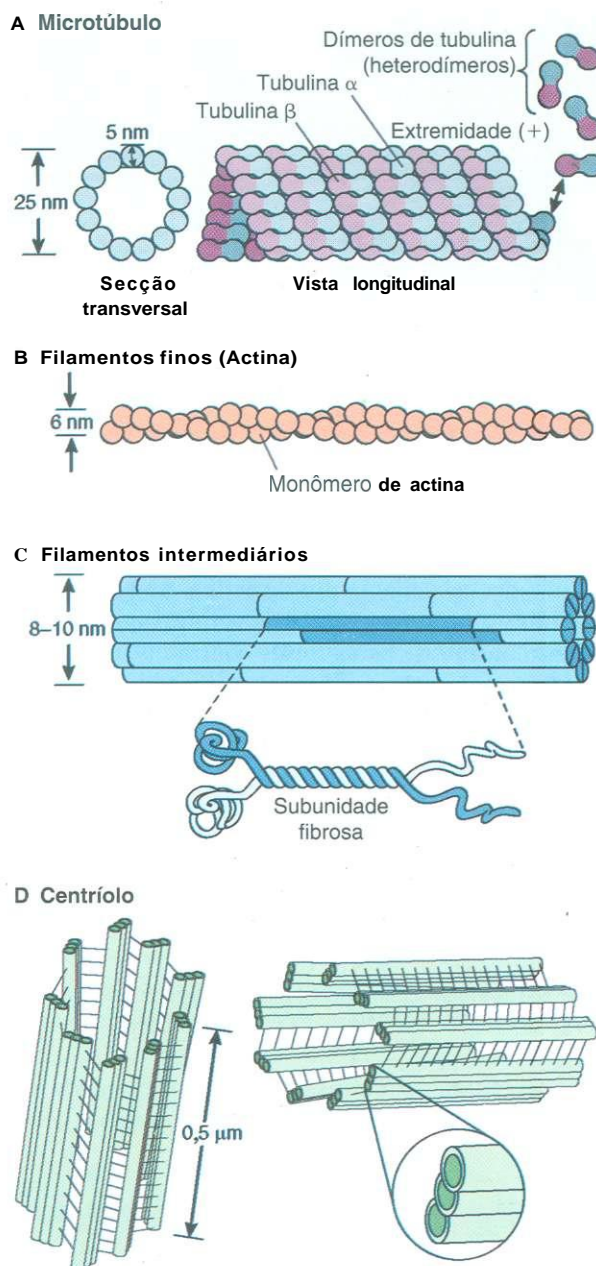


Fig. 2.30 A-D, Diagrama dos elementos do citoesqueleto e do centríolo.

actina estão ancorados na **trama terminal**, uma região do **córtex** da célula composta por uma malha de filamentos intermediários e pela proteína **espectrina**. As moléculas de **espectrina** assemelham-se a bastonetes flexíveis, constituídos por tetrâmeros, que auxiliam a célula a manter a integridade estrutural do **córtex**.

A actina também é importante para o estabelecimento e manutenção dos **contatos focais** da célula com a matriz extracelular (Fig. 2.32). Nos contatos focais, a **integrina** (uma proteína transmembrana) da membrana celular liga-se a **glicoproteínas** estruturais, como a **fibronectina**, da matriz extracelular, possibilitando à célula manter suas ligações. Simultaneamente, a região intracelular da integrina faz contato com o citoesqueleto através de proteínas intermediárias, que a ligam aos filamentos de actina. O modo de ligação

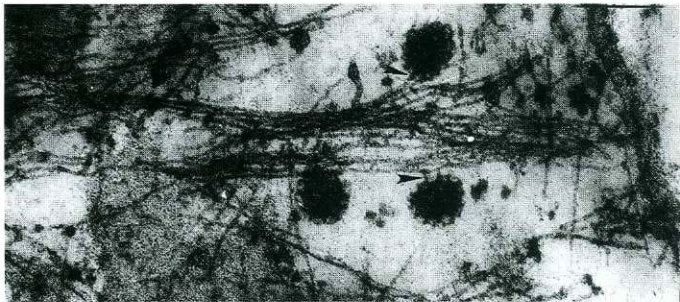


Fig. 2.31 Micrografia eletrônica de vesículas com capa de clatrina em contato com filamentos (*cabeças de seta*) em células da granulosa do ovário de rata (35.000X). (De Batten BE, Anderson E: The distribution of actin in cultured ovarian granulosa cells. Am J Anat 167:395-404, 1983. Copyright 1983. Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc.)

envolve ligação da integrina à **talina**, que faz contato com a **vinculina** e com os filamentos de actina. A **vinculina** liga-se à **a-actinina**, a proteína ligante da actina, que une a actina em feixes **contráteis**. Estes feixes **contráteis**, denominados **fibras de tensão** (*stress fibers*) nos fibroblastos mantidos em cultura de tecidos, assemelham-se às miofibrilas do músculo estriado. As fibras de tensão podem estender-se entre dois pontos focais, ou entre um ponto focal e filamentos intermediários, e auxiliar a célula a exercer uma força **tênsil** sobre a matriz extracelular (como na função **contrátil** dos fibroblastos em uma **ferida**).

Filamentos Intermediários

Os filamentos intermediários e suas proteínas associadas auxiliam o estabelecimento e a manutenção da estrutura tridimensional da célula.

As micrografias eletrônicas mostram uma categoria de filamentos do citoesqueleto cujo diâmetro de 8 a 10 nm coloca-os

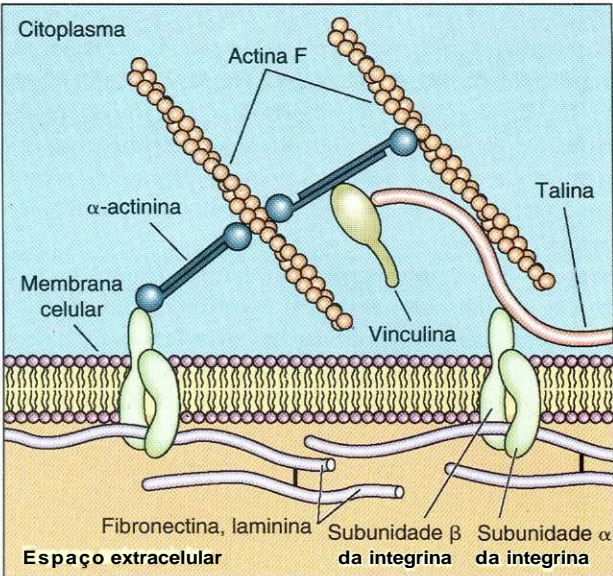


Fig. 2.32 Diagrama esquemático do citoesqueleto. As moléculas de integrina das regiões do receptor de fibronectina ou da laminina ligam-se à fibronectina ou à laminina, respectivamente, no espaço extracelular. As regiões intracelulares das moléculas de integrina de ligação de talina ou α -actinina ligam-se à talina ou à α -actinina, respectivamente. Desta maneira, as moléculas de integrina fazem uma ponte entre o citoesqueleto e a estrutura de sustentação extracelular.

entre os filamentos grossos e finos e, por este motivo, são denominados **filamentos intermediários** (ver Fig. 2.30). Estes filamentos e suas proteínas associadas realizam o seguinte:

- Dão sustentação estrutural à célula
- Formam o arcabouço estrutural tridimensional, deformável, da célula
- Ancoram o núcleo em seu lugar

QUADRO 2.3 Proteínas Ligantes de Actina

PROTEÍNA	MASSA MOLECULAR DE CADA SUBUNIDADE (D)	NÚMERO DE SUBUNIDADES	FUNÇÃO
α -Actinina	100.000	2	Enfeixamento de filamentos de actina em feixes contráteis
Fimbrina	68.000	1	Enfeixamento de filamentos de actina em feixes paralelos
Filamina	270.000	2	Ligação transversal de filamentos de actina em malha gelatinosa
Miosina II	260.000	2	Contração por deslizamento de filamentos de actina
Miosina V	150.000	1	Movimento de vesículas e organelas ao longo de filamentos de actina
Espectrina			
α	265.000	2	Forma malha de sustentação da membrana plasmática das hemácias
β	260.000	2	
Gelsolina	90.000	1	Cinde e forma um capuz de filamentos de actina
Timosina	5.000	1	Liga-se a subunidades de actina G, mantendo-as na forma de monômeros

- Fornecem uma conexão adaptável entre a membrana celular e o citoesqueleto
- Fornecem um arcabouço estrutural para a manutenção do envoltório nuclear, assim como para sua reorganização após a mitose

Quando as microcontas ligadas às moléculas de **integrina** da membrana celular são **micromanipuladas**, como quando são traçadas, as forças tenses produzem uma **distensão** do citoesqueleto, causando uma deformação do núcleo e o rearranjo dos nucléolos. Portanto, parece que o citoesqueleto e, especificamente, os filamentos intermediários reagem a forças geradas na matriz extracelular e, ao forçar modulações da forma e da localização dos constituintes celulares, protegem a integridade estrutural e funcional da célula contra tensões e trações externas.

Investigações bioquímicas demonstraram haver várias categorias de filamentos intermediários que partilham as mesmas características morfológicas e estruturais. Estes filamentos intermediários, semelhantes a cordas, são constituídos por tetrâmeros de proteínas, semelhantes a bastonetes, que formam

feixes firmemente aderidos constituindo longos conjuntos helicoidais. A subunidade individual de cada tetrâmero difere consideravelmente em cada tipo de filamento intermediário. As categorias de filamentos intermediários incluem (1) as queratinas, (2) a desmina, (3) a **vimentina**, (4) a proteína fibrilar ácida da **glia**, (5) neurofilamentos e (6) as lâminas nucleares (Quadro 2.4).

Foram descobertas várias proteínas que ligam filamentos intermediários. Ao se ligarem a filamentos intermediários, elas os unem formando uma malha tridimensional que facilita a formação do citoesqueleto. As quatro destas proteínas mais bem conhecidas são as seguintes:

- 1 A **filagrina** une os filamentos de queratina em feixes.
- 2 A **sinamina** e **plectina** unem a desmina e a vimentina, respectivamente, em malhas tridimensionais intracelulares.
- 3 As **plaquin** auxiliam a manutenção de contatos entre os filamentos intermediários de queratina e os **hemidesmosmos** das células epiteliais, assim como dos filamentos de actina com neurofilamentos dos neurônios **sensoriais**.

QUADRO 2.4 Tipos Predominantes de Filamentos Intermediários

FILAMENTO	TAMANHO DO COMPONENTE POLIPEPTÍDICO (DA)	TIPO CELULAR	FUNÇÃO
Queratinas (30 variações)			
Tipo I (ácido)	40.000-70.000	Células epiteliais	Sustenta conjuntos de células e dá força
Tipo II (neutro/básico)	40.000-70.000	Células dos pêlos e unhas	tênsil ao citoesqueleto
Tonofilamentos	40.000-70.000	Células epiteliais, especialmente as pavimentosas estratificadas queratinizadas	Auxilia a formação de desmosmos e hemidesmosmos
Desmina	53.000	Todos os tipos de células musculares	Liga miofibrilas de músculo estriado (em torno dos discos Z); une-se a densidades citoplasmáticas do músculo liso
Vimentina	54.000	Células embrionárias assim como células de origem mesenquimatosas: fibroblastos, leucócitos, células endoteliais	Envolve o envoltório nuclear; está associada ao aspecto citoplasmático do complexo do poro nuclear
Proteína ácida fibrilar da glia (GFAP)	50.000	Astrócitos, células de Schwann, oligodendróglia	Sustenta a estrutura da célula da glia
Neurofilamentos		Neurônios	Forma o citoesqueleto de axônios e dendritos; auxilia a formação do estado de gel do citoplasma; ligação transversal responsável por grande força tênsil
B: peso molecular baixo			
M: peso molecular médio			
A: peso molecular alto			
NF-B	68.000		
NF-M	160.000		
NF-A	210.000		
Lâminas do núcleo	65.000-75.000	Revestindo o envoltório nuclear de todas as células	Controle e montagem do envoltório nuclear; organização da cromatina perinuclear
A			
B			
C			

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Métodos imunocitoquímicos, utilizando anticorpos imuno-fluorescentes específicos, são empregados para identificar os tipos de filamentos intermediários em tumores de origem desconhecida. O conhecimento da fonte destes tumores auxilia não somente no seu diagnóstico, mas também no estabelecimento de planos de tratamento efetivo.

Microtúbulos

Os microtúbulos são estruturas longas, retas, rígidas, de aspecto tubular, que agem como vias intracelulares.

Os **microtúbulos** são estruturas longas, retas, cilíndricas, ocas, com 25 nm de diâmetro externo, e uma luz cujo diâmetro é de 15 nm (Fig. 2.33; ver Fig. 2.30). Eles são polarizados possuindo uma **extremidade mais**, de crescimento rápido, e uma **extremidade menos**, que necessita ser estabilizada, pois, caso contrário ela se despolimerizará, desta maneira encurtando o microtúbulo. A extremidade menos é estabilizada ao ser incluída dentro do **centrossomo**, a região da célula próxima ao núcleo que contém os **centríolos** (ver adiante).

O centrossomo, que tem aspecto **fibrilar** nas micrografias eletrônicas, é considerado o **centro organizador dos microtúbulos** (**MTOC**, *microtubule-organizing center*) da célula, e do qual sai a maioria dos microtúbulos da célula. Os microtúbulos são estruturas dinâmicas que, freqüentemente, alteram seu comprimento passando por surtos de crescimento e, a seguir, tornando-se mais curtos; ambos os processos ocorrem na extremidade mais, de modo que, em média, a **meia-vida** de um microtúbulo é de somente cerca de 10 minutos. As principais funções dos microtúbulos são:

- Dar rigidez e manter a forma da célula
- Regular os movimentos intracelulares das organelas e vesículas
- Estabelecer compartimentos intracelulares
- Dar a capacidade de movimentação dos cílios (e dos flagelos)

Cada microtúbulo é constituído por 13 **protofilamentos** paralelos compostos por **heterodímeros** do polipeptídeo globular com as subunidades α e β tubulina, cada uma das quais consistindo de cerca de 450 aminoácidos, e cada uma tendo uma massa molecular de cerca de 50.000 daltons (ver Fig. 2.30). A polimerização dos heterodímeros necessita da presença de magnésio (Mg^{2+}) e GTP. Durante a divisão celular, a rápida polimerização dos microtúbulos existentes, assim como novos microtúbulos, é responsável pela **formação** do fuso mitótico.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A interrupção do processo de polimerização por drogas antimitóticas, tais como a colchicina, bloqueia o evento mitótico pois esta liga-se às moléculas de tubulina impedindo a **formação** de protofilamentos.

Proteínas Associadas aos Microtúbulos

As proteínas associadas aos microtúbulos são proteínas motoras que auxiliam o deslocamento das organelas e vesículas dentro da célula.

Além dos heterodímeros de tubulina, os microtúbulos também possuem **proteínas associadas aos microtúbulos** (**MAPs**, *microtubule-associated proteins*) ligadas à sua periferia em intervalos de 32 nm. Há vários tipos de MAPs, cujo peso molecular vai de cerca de 50.000 a mais de 300.000. Suas funções primárias são impedir a despolimerização dos microtúbulos e auxiliar os movimentos intracelulares das organelas e vesículas.

O movimento ao longo do microtúbulo ocorre em ambas as direções e se dá tanto em direção da **extremidade mais** como da **extremidade menos**. As duas principais famílias de prote-

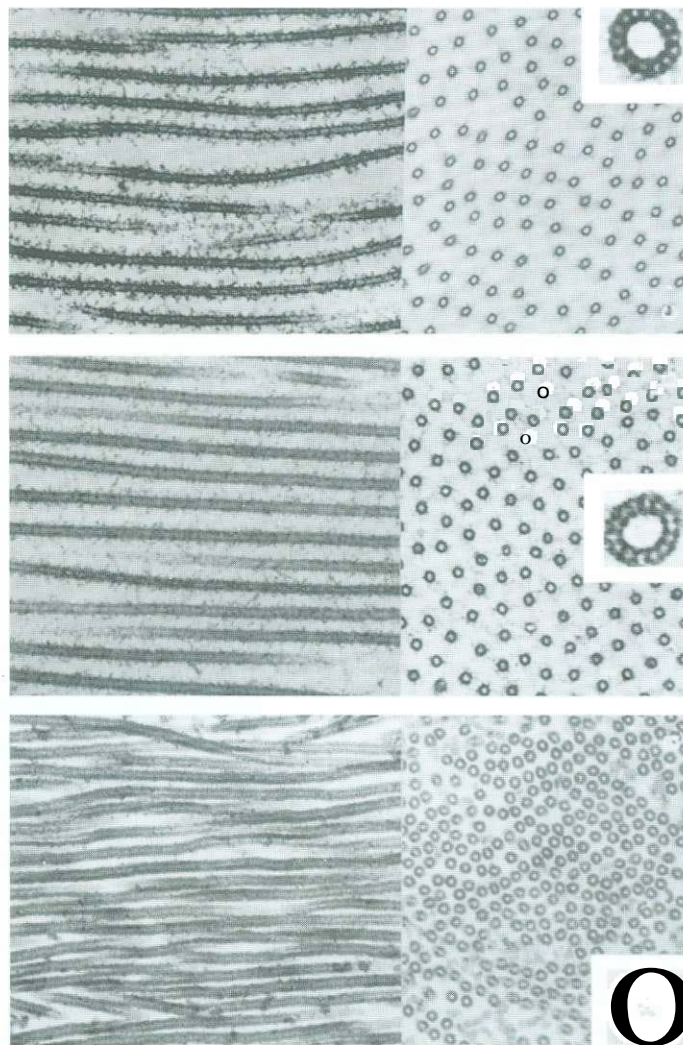


Fig. 2.33 Micrografia eletrônica de microtúbulos unidos com e sem proteínas associadas a microtúbulos (MAPs) (65.790 \times). *Em cima*, Microtúbulos reunidos com MAPs não-fractionadas. *Centro*, Microtúbulos reunidos somente na presença da subfração MAP₂. *Em baixo*, Microtúbulos reunidos sem MAPs. (De Leeson TS, Leeson CR and Papparo AA: *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

finas motoras dos microtúbulos, as MAPs **dineína** e **quinesina**, ambas se ligam ao microtúbulo assim como a vesículas (e organelas). Acredita-se que diferentes membros de cada família de proteínas motoras transportem sua carga com velocidades distintas, meteticulosamente controladas, e que diferentes organelas têm sua própria proteína motora. Na presença de ATP, a dineína movimentam a vesícula em direção da extremidade menos do microtúbulo. A quinesina efetua o transporte das vesículas (e das organelas) na direção oposta, dirigindo-se à extremidade mais, mas não é conhecido o mecanismo de utilização de ATP por estas MAPs. Além disso, a dineína e a quinesina participam da organização das extremidades menos e mais, respectivamente.

Centríolos

Os centríolos são pequenas estruturas cilíndricas compostas por nove trincas de microtúbulos; eles constituem o núcleo central do centro organizador dos microtúbulos, ou o centrossomo.

Centríolos são pequenas estruturas cilíndricas, com 0,2 μm de diâmetro e 0,5 μm de comprimento (ver Fig. 2.30). Usualmente, eles formam estruturas pares, dispostas perpendicularmente uma em relação à outra, e estão localizados no **centro organizador de microtúbulos**, denominado **centrossomo**, na vizinhança do aparelho de Golgi. Os centrossomos são constituídos pelos centríolos e pelo material pericentriolar circundante, constituído pelo complexo do anel de γ tubulina, por pericentrina e outras macromoléculas nucleadoras de microtúbulos. O centrossomo auxilia a formação e a organização de microtúbulos, assim como sua autoduplicação antes da divisão celular.

Os centríolos são compostos por um arranjo específico de nove trincas de microtúbulos dispostos em torno de um eixo central. Cada trinca de microtúbulos é constituída por um microtúbulo completo e dois incompletos fundidos uns com os outros, de modo que os incompletos partilham três protofilamentos. O microtúbulo completo "A" está posicionado mais próximo do centro do cilindro, "C" é o mais distante. Trincas adjacentes estão unidas uma à outra por uma substância fibrilar, de composição desconhecida, que se estende do microtúbulo A ao microtúbulo C. Cada trinca está disposta de modo a formar um ângulo oblíquo com a trinca adjacente e um ângulo reto com a quinta trinca.

Durante a fase S do ciclo celular, cada centríolo do par se replica formando, de uma maneira desconhecida, um **procentríolo** a 90 graus em relação a si mesmo. Inicialmente, este **procentríolo** não possui microtúbulos, mas moléculas de tubulina começam a polimerizar-se perto do centríolo preexistente, sendo que a extremidade mais cresce afastando-se do centríolo existente. A replicação do centríolo exige a presença de anéis de γ tubulina, estruturas que não se tornam parte, mas servem para orientar o alongamento dos microtúbulos em formação, ao ocuparem as extremidades mais e menos em formação. Acredita-se que os anéis de γ tubulina e a pericentrina sirvam de vigas de sustentação do centríolo em desenvolvimento. Além disso, δ tubulinas, relacionadas à superfamília das α e β tubulinas, também são necessárias para a formação da estrutura em trincas do conjunto de microtúbulos.

Os centríolos atuam na formação do centrossomo e, durante a atividade mitótica, são responsáveis pela formação do fuso mitótico. Além disso, os centríolos são os corpos basais que dirigem a formação dos cílios e flagelos.

Núcleo

3

O **núcleo** é a maior organela da célula (Fig. 3.1). Ele contém quase todo o **ácido desoxirribonucleico (DNA)** presente na célula, assim como os mecanismos de síntese do **ácido ribonucleico (RNA)**, e o **nucléolo** que nele reside é o local da montagem das subunidades ribossômicas. O núcleo, delimitado por duas membranas lipídicas, abriga três componentes importantes:

- **Cromatina**, o material genético da célula
- **Nucléolo**, centro da síntese do RNA ribossômico (rRNA)
- **Nucleoplasma**, que contém macromoléculas e partículas do núcleo envolvidas na manutenção da célula

Usualmente, o núcleo é esférico, localizado no centro da célula; entretanto, em algumas células, ele pode ser de fusiforme a alongado, retorcido, lobulado ou, até mesmo, discóide. Apesar de, geralmente, uma célula ter somente um núcleo, algumas células (tais como os osteoclastos) possuem vários núcleos, enquanto as hemácias maduras *fazem a extrusão* de seu núcleo. Geralmente, o tamanho, o contorno e a forma do núcleo são constantes para cada tipo celular, um fato útil para fazer o diagnóstico clínico do grau de **malignidade** de algumas células cancerosas.

ENVOLTÓRIO NUCLEAR

O envoltório nuclear é constituído por duas unidades de membranas paralelas, que se fundem uma com a outra em algumas regiões formando perfurações denominadas poros nucleares.

O núcleo está circundado pelo **envoltório nuclear**, constituído por duas unidades de membrana paralelas: a **membrana nuclear interna** e a **membrana nuclear externa**, separadas uma da outra por um espaço de 10 a 30 nm denominado **cisterna perinuclear** (Figs. 3.2 e 3.3). O envoltório nuclear é perfurado a vários intervalos pelos **poros nucleares** (discutidos adiante), que tornam possível a comunicação entre o citoplasma e o núcleo. Nestes poros, as membranas nucleares interna e externa são contínuas uma com a outra. O envoltório nuclear auxilia a controlar o movimento de macromoléculas

entre o núcleo e o citoplasma e ajuda a organização da cromatina.

Membrana Nuclear interna

A **membrana nuclear interna** tem cerca de 6 nm de espessura e está voltada para o conteúdo nuclear. Ela está em contato íntimo com a **lâmina nuclear**, uma malha entrelaçada de filamentos intermediários, com 80 a 100 nm de espessura, constituída pelas **lâminas A, B e C**, e localizada na periferia do nucleoplasma. A lâmina nuclear ajuda a organização e dá sustentação à bicamada lipídica e à cromatina nuclear. Algumas proteínas integrais da membrana nuclear interna agem diretamente, ou através de outras proteínas da matriz nuclear, como sítios de contato para os RNAs nucleares e para os cromossomos.

Membrana Nuclear Externa

A **membrana nuclear externa** também tem cerca de 6 nm de espessura, está voltada para o citoplasma, é contínua com o retículo endoplasmático granular (REG), e é considerada por alguns autores uma região especializada do REG (ver Figs. 3.2 e 3.3). Sua superfície **citoplasmática** está rodeada por uma malha delgada, frouxa de filamentos intermediários de **vimentina**. Geralmente, sua superfície citoplasmática possui **ribossomos** que sintetizam ativamente proteínas destinadas às membranas nucleares externa e interna.

Poros Nucleares

Os poros nucleares são interrupções do envoltório nuclear, onde as membranas nucleares interna e externa fundem-se uma com a outra, estabelecendo sítios através dos quais pode ocorrer comunicação entre o núcleo e o citoplasma.

Em alguns locais da superfície do envoltório nuclear, as membranas externa e interna são contínuas uma com a outra, criando aberturas denominadas **poros nucleares**, que permi-

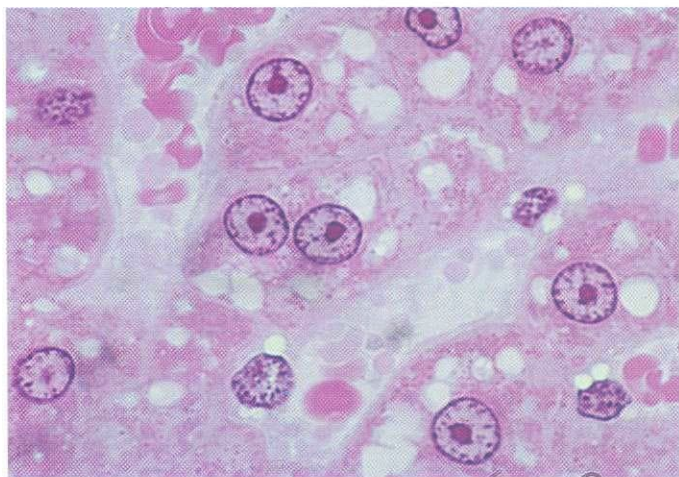


Fig. 3.1 Núcleos de células. Micrografia óptica (1.323X). Células típicas, cada uma contendo um núcleo esférico. Observar os grânulos de cromatina e o nucléolo.

tem a comunicação entre o compartimento nuclear e o citoplasma (Fig. 3.4). O número de poros nucleares varia de algumas dúzias a vários milhares, e está diretamente correlacionado com a atividade metabólica da célula.

A microscopia eletrônica de alta resolução mostrou que o poro nuclear está rodeado por estruturas não-membranosas localizadas em sua borda. Estas estruturas, juntamente com o poro, são denominadas **complexo do poro nuclear**, que permite a passagem seletiva através do poro (Fig. 3.5). A evidência sugere que cada um dos complexos do poro nuclear está em comunicação com outros através da lâmina nuclear e de algumas fibras que unem os poros.

Complexo do Poro Nuclear

O complexo do poro nuclear é constituído pelo poro nuclear e glicoproteínas associadas.

O **complexo do poro nuclear** tem cerca de 80 a 100 nm de diâmetro e atravessa as duas membranas nucleares. Ele é composto por três conjuntos de proteínas semelhantes a anéis, empilhados um em cima do outro, cada um dos quais apresenta oito unidades simétricas, e interligadas por uma série de raios dispostos verticalmente. Além disso, o complexo do poro nuclear possui fibras citoplasmáticas, um transportador e uma cesta nuclear (Fig. 3.6).

O **anel citoplasmático**, composto por oito subunidades, está localizado na borda do aspecto citoplasmático do poro nuclear. Cada subunidade possui uma fibra filamentososa, que se acredita ser uma proteína ligante de Ran (uma família de proteínas ligantes de GTP), que se projeta no citoplasma. Foi sugerido que estas fibras podem mediar a importação para o núcleo através do complexo do poro nuclear, movimentando substratos ao longo de toda a sua extensão em direção ao centro do poro.

O **anel do meio** é constituído por um conjunto de oito proteínas transmembrana, que se projetam na luz do poro nuclear e na cisterna perinuclear. Estas proteínas, semelhan-

tes a raios de uma roda, parecem ancorar os componentes glicoprotéicos do complexo do poro nuclear na borda do poro nuclear.

O centro do anel do meio é ocupado por uma estrutura em forma de ampulheta denominada **transportador**, que está acoplada às proteínas semelhantes a raios de uma roda do anel do meio. Acredita-se que a luz central do anel do meio seja um canal ativável, que restringe a difusão passiva entre o citoplasma e o nucleoplasma. Ela está associada a complexos adicionais de proteínas que facilitam o transporte regulado de materiais através do complexo do poro nuclear.

O **anel nucleoplasmático**, análogo ao anel citoplasmático, está localizado na borda do aspecto nucleoplasmático do poro nuclear e auxilia a exportação de vários tipos de RNA. Uma estrutura filamentososa flexível em forma de cesta, a **cesta nuclear**, parece estar suspensa do anel nucleoplasmático e projeta-se no nucleoplasma. A cesta nuclear deforma-se durante o processo da exportação nuclear.

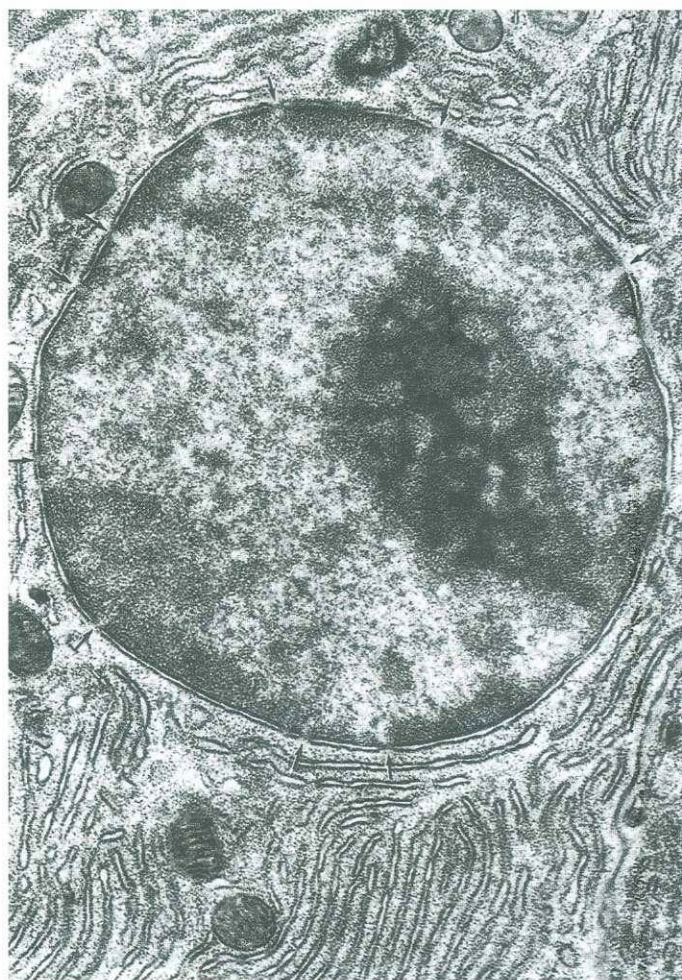


Fig. 3.2 Núcleo de uma célula. Micrografia eletrônica (16.762X). Observar o nucléolo, elétron-denso, a heterocromatina densa localizada perifericamente, e a eucromatina clara. O envoltório nuclear, que circunda o núcleo, é composto por uma membrana nuclear interna e uma membrana nuclear externa, ambas interrompidas por poros nucleares (setas). (De Fawcett DW: The Cell. Philadelphia, WB Saunders, 1981.)

NÚCLEO

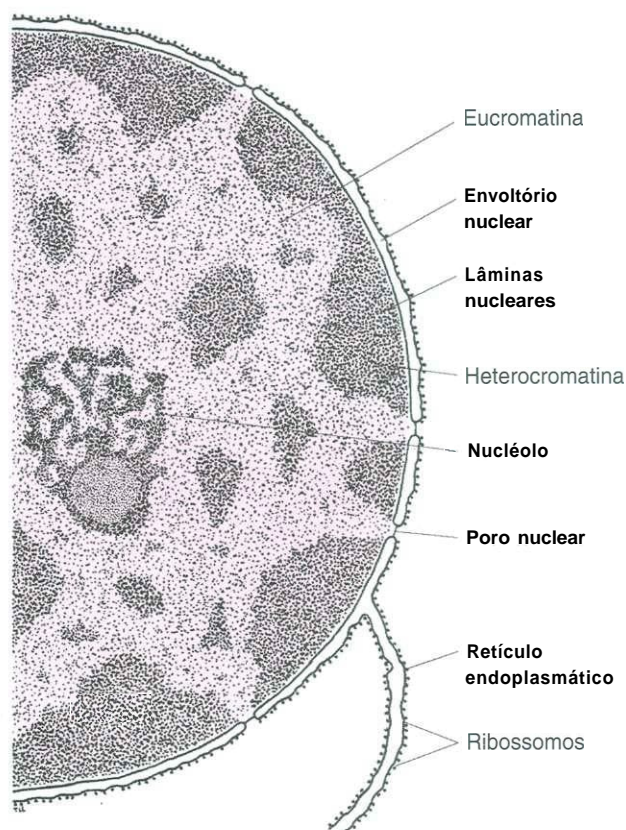


Fig. 3.3 Núcleo. A membrana nuclear externa está marchetada por ribossomos em sua superfície citoplasmática, e é contínua com o retículo endoplasmático granular. O espaço entre as membranas nucleares interna e externa constitui a cisterna perinuclear. Observar que as duas membranas estão unidas nos poros nucleares.

Poro Nuclear

O poro nuclear funciona no transporte nucleocitoplasmático bidirecional.

Apesar de o poro nuclear ser relativamente grande, ele está quase todo cheio com estruturas que constituem o complexo do poro nuclear. Por causa da conformação estrutural destas subunidades, vários canais com 9 a 11 nm de largura estão disponíveis para a difusão simples de íons e de pequenas moléculas. Entretanto, macromoléculas e partículas maiores que 11 nm não podem penetrar no compartimento nuclear ou sair deste através de difusão simples; ao contrário, elas são transportadas seletivamente através de um processo de **transporte mediado por receptor**. As seqüências de sinal de moléculas a serem transportadas através dos poros nucleares precisam ser reconhecidas por um dos muitos sítios receptores do complexo do poro nuclear.

O tráfego bidirecional entre o núcleo e o citoplasma é mediado por um grupo determinado de proteínas denominadas (1) **exportinas**, que transportam macromoléculas (p.ex., RNA) do núcleo para o citoplasma e (2) **importinas**, que transportam carga (p.ex., subunidades protéicas de ribossomos) do citoplasma para o núcleo. A função da exportina e da importina

é regulada por uma família de proteínas ligantes de GTP denominadas **Ran**. Usualmente, mas não necessariamente sempre, o transporte através do complexo do poro nuclear é um processo que requer energia.

CROMATINA

A cromatina é um complexo de DNA e proteínas e representa os cromossomos desespiralados e distendidos do núcleo na interfase.

O **DNA**, o material genético da célula, está localizado no núcleo sob a forma de **cromossomos**, claramente visíveis durante a divisão celular. No intervalo entre as divisões celulares, os cromossomos estão desespiralados assumindo a forma de cromatina (ver Figs. 3.2 e 3.3). Dependendo de sua atividade de transcrição, a cromatina pode apresentar-se condensada como heterocromatina, ou distendida como eucromatina.

A **heterocromatina**, a forma condensada, inativa da cromatina, cora-se fortemente com os corantes Feulgen, que a tornam visível ao microscópio óptico. Ela está localizada principalmente na periferia do núcleo. O restante da cromatina, dispersa pelo núcleo, não é visível ao microscópio óptico e constitui a **eucromatina**. Esta representa a forma ativa da cromatina, na qual o material genético das moléculas de DNA está sendo transcrito como RNA.



Fig. 3.4 Poros nucleares. Micrografia eletrônica (47.778X). Muitos poros nucleares podem ser observados nesta preparação de crioatadura de um núcleo. (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

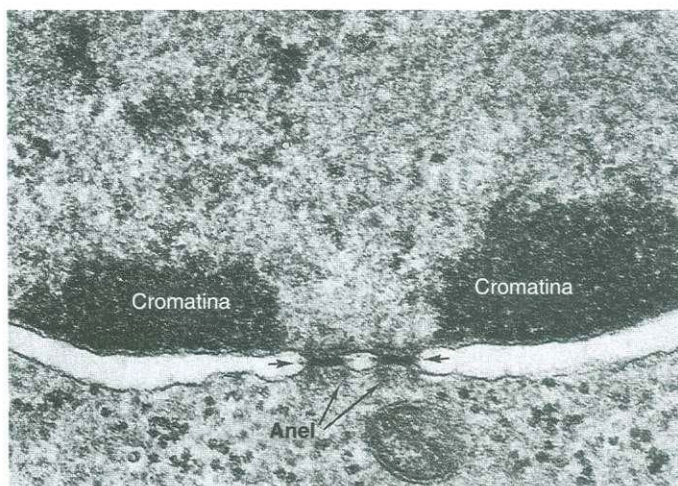


Fig. 3.5 Poro nuclear. Micrografia eletrônica (24.828X). Notar a heterocromatina adjacente à membrana nuclear interna e que as membranas nucleares interna e externa são contínuas no poro nuclear. (De Fawcett DW: The Cell. Philadelphia, WB Saunders, 1981.)

Quando a eucromatina é examinada ao microscópio eletrônico, vê-se que ela é composta por um material **filamentosocom** 30 nm de espessura. Uma avaliação mais cuidadosa indica que estes filamentos podem ser desespiralados, o que resulta em uma estrutura com 11 nm de largura **assemelhando-se** a “contas em um cordão”. Estas contas são denominadas **nucleossomos**, e o cordão, que é a **molécula de DNA**, aparece como um **filamento fino** com 2 nm de **diâmetro** (Fig. 3.7).

Cada nucleossomo é composto por um **octâmero** de proteínas, duplicatas de cada um de quatro tipos de **histórias** (H_2A , H_2B , H_3 e H_4). O nucleossomo também está envolvido por duas voltas completas (~150 pares de **nucleotídeos**) da molécula de DNA, que continua como **DNA de ligação**, e estende-se até a próxima “conta”. O espaçamento entre nucleossomos é de cerca de 200 pares de bases. Esta configuração do nucleossomo com suas espiras de DNA representa a disposição mais simples do condicionamento da cromatina do núcleo. Como somente uma pequena quantidade da cromatina da célula está nesta configuração, acredita-se que ela represente regiões nas quais o DNA está sendo transcrito.

Durante o ciclo celular, o **fator 1 de montagem da cromatina** (**CAF-1**, *chromatin assembly factor*) acelera a montagem rápida dos nucleossomos do DNA **recém-sintetizado** em cromatina, de modo que este não pode tornar-se um molde. Por isso, a montagem **nucleossomo/histona** não somente fornece um esqueleto estrutural para a cromatina, mas também constitui um importante mecanismo para o reparo, **replicação** e transcrição do DNA.

Estudos com microscopia eletrônica do conteúdo nuclear, após manipulação mais cuidadosa, revelaram fibras de cromatina com diâmetros de 30 nm. Acredita-se que o condicionamento da cromatina em filamentos de 30 nm ocorra pela **espiralação helicoidal** de nucleossomos consecutivos com 6 nucleossomos por espira e por sua ligação cooperativa com a **histona H_1** (ver Fig. 3.7). Proteínas **não-histona** também estão associadas à cromatina, mas não é clara sua função.

Cromossomos

Durante a mitose e a meiose, os cromossomos são fibras de cromatina, que se condensam e espiralam de um modo tão compacto que se tornam visíveis ao microscópio óptico.

Quando a célula deixa o estágio da interfase e prepara-se para entrar em mitose, ou em atividade meiótica, as fibras de cromatina ficam fortemente condensadas formando os **cromossomos**, visíveis ao microscópio óptico. Uma condensação mais compacta do material da cromatina é efetuada enrolando as fibras espiraladas de 30 nm em espiras de 300 nm, mantidas unidas por complexos protéicos específicos, ligados a DNA, localizados em suas bases. O **espiralamento** ulterior das espiras de 300 nm em espiras **helicoidais** de 700 nm compactas deixa os cromossomos em sua condensação máxima observada no estágio da metáfase da mitose ou da meiose (ver Fig. 3.7).

O número de cromossomos das células somáticas é específico para cada **espécie** e é denominado **genoma**, a **composição** genética total. No ser humano, o genoma é constituído por 46 cromossomos representando 23 pares homólogos de cromossomos. Um membro de cada um dos pares provém da mãe e o outro do pai. Dos 23 pares, 22 são denominados **autossomos**; o par restante, que determina o sexo, constitui os **cromossomos sexuais**. Os cromossomos sexuais da mulher são dois cromossomos X (**XX**); os do homem são os cromossomos X e Y (**XY**) (Fig. 3.8).

Cromatina Sexual

Nas células somáticas da mulher, somente um dos dois cromossomos X é ativo na transcrição. O cromossomo X inativo, determinado ao acaso no início do desenvolvimento, permanece inativo durante toda a vida do indivíduo.

O estudo microscópico de núcleo na interfase de células de mulheres mostra uma massa de cromatina densamente enrolada, a **cromatina sexual** (**corpúsculo de Barr**), a

COMPLEXO DO PORO NUCLEAR

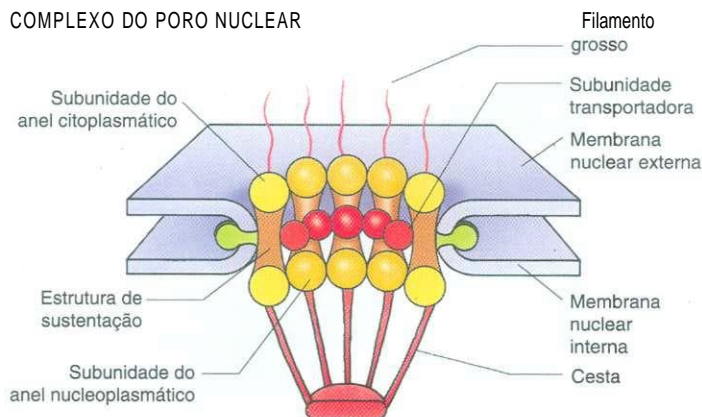


Fig. 3.6 Complexo do poro nuclear. Esta representação esquemática do conhecimento atual da estrutura do complexo do poro nuclear mostra que este é constituído por várias combinações de oito unidades cada. (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J et al.: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.)

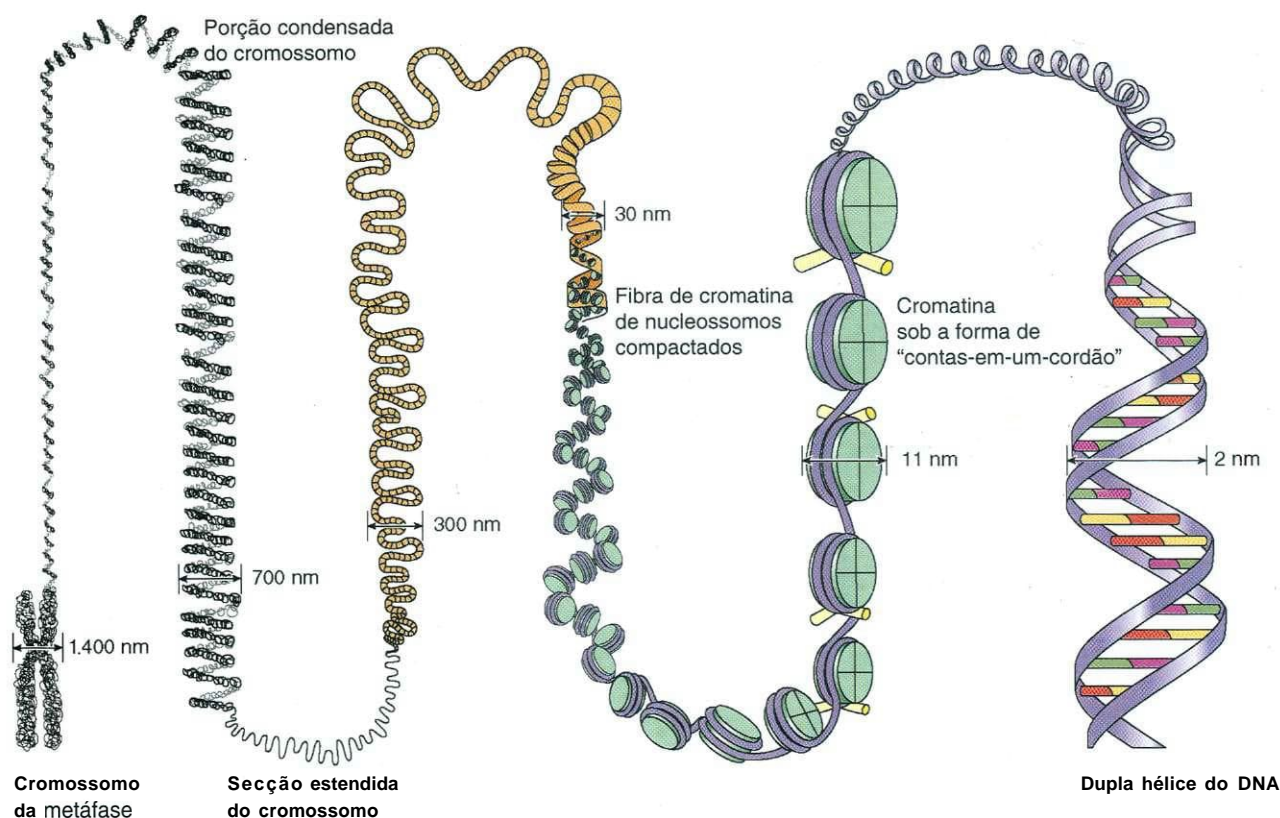


Fig. 3.7 Empacotamento da cromatina. Diagrama esquemático mostrando o complexo empacotamento da cromatina na formação de um cromossomo.

contraparte inativa dos dois cromossomos X. As células epiteliais colhidas do revestimento interno da bochecha e os neutrófilos em esfregaços de sangue são particularmente úteis para o estudo da cromatina sexual. Em esfregaços das células epiteliais da boca, a cromatina sexual é vista na borda do envoltório nuclear, como uma pequena baqueta semelhante a uma evaginação dos núcleos dos neutrófilos. É necessário examinar um certo número de células para observar a cromatina sexual, pois o cromossomo X precisa estar na orientação adequada para poder ser visto.

Ploidia

As células contendo todo o complemento de cromossomos (46) são denominadas **diplóides** ($2n$). As células germinativas (óvulos ou espermatozóides maduros) são denominadas **haplóides** ($1n$); isto é, somente um membro de cada par homólogo dos cromossomos está presente. Na fertilização, a união de duas células germinativas restaura o número de cromossomos para o número diplóide ($2n$).

Alguns alcalóides, tais como a colchicina extraída de uma planta, param a divisão celular na metáfase da mitose, quando os cromossomos estão em condensação máxima, tornando possível, desta maneira, fazer o pareamento e a numeração dos cromossomos através de um sistema convencional de **cariotipagem**, uma análise do número de cromossomos (ver Fig. 3.8).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Um item que pode ser observado no **cariótipo** é a **aneuploidia**, um número anormal de cromossomos. As pessoas com a **síndrome de Down**, por exemplo, possuem um cromossomo 21 extraordinário (**trisomia do 21**); elas apresentam retardamento mental, mãos atarracadas e muitas malformações congênitas, especialmente do coração, entre outras manifestações.

Algumas síndromes estão associadas a um número anormal de cromossomos sexuais. A **síndrome de Klinefelter** ocorre quando um indivíduo possui três cromossomos sexuais (**XXY**). Estas pessoas possuem um fenótipo masculino, mas não desenvolvem características sexuais secundárias e, geralmente, são estéreis. A **síndrome de Turner** é outro exemplo de aneuploidia denominada **monossomia** dos cromossomos sexuais. O seu cariótipo apresenta somente um dos cromossomos sexuais (**XO**). Estes indivíduos são mulheres cujos ovários nunca se desenvolvem e têm mamas pouco desenvolvidas, um útero pequeno e retardamento mental.

Ocorante Giemsa cora as regiões dos cromossomos ricas em adenina-timina produzindo um padrão de **bandas G**, característico para cada par de cromossomos e para cada espécie. A análise cuidadosa das bandas G pode ajudar a revelar deleções

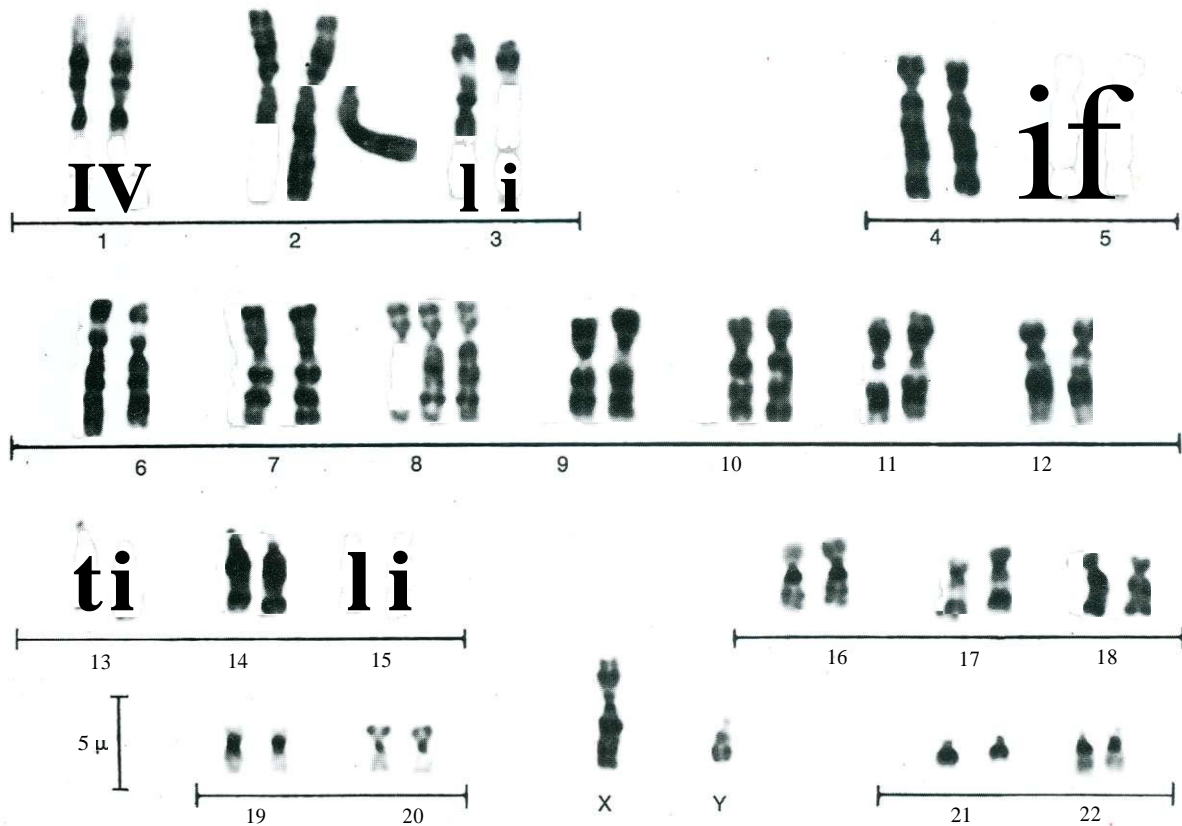


Fig. 3.8 Cariótipo humano. Um cariótipo humano normal ilustrando o bandejamento. (De Bibbo M: Comprehensive Cytopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

de algumas partes do cromossomo, não-disjunções, translocações, e assim por diante, de modo que ela pode auxiliar no diagnóstico de alguns distúrbios ou doenças genéticas resultantes de anormalidades cromossômicas.

Ácido Desoxirribonucléico

O DNA, o material genético da célula, está localizado no núcleo, onde atua como um molde para a transcrição do RNA.

Quase todo o DNA, uma cadeia dupla de fitas de polinucleotídeos, que forma uma dupla hélice, está localizado no núcleo da célula. Cada nucleotídeo é composto por uma base nitrogenada, pelo açúcar desoxirribose e uma molécula de fosfato. Além disso, os nucleotídeos estão ligados um ao outro por enlaces fosfodiéster formados entre as moléculas de açúcar.

Há dois tipos de bases: **purinas** (adenina e guanina) e **pirimidinas** (citosina e timina). Uma dupla hélice é estabelecida pela formação de ligações hidrogênio entre as bases complementares em cada fita da molécula de DNA. Estas ligações são formadas entre adenina (A) e timina (T) e entre guanina (G) e citosina (C).

Genes

As informações biológicas transmitidas de uma geração de células para outra — as unidades da hereditariedade — estão

localizadas em regiões específicas da molécula de DNA denominadas **genes**. Cada gene representa um segmento específico de uma molécula de DNA, que codifica a síntese de uma determinada proteína. A disposição sequencial das bases que constituem o gene representa a sequência de aminoácidos da proteína. O código genético é projetado de tal maneira que uma trinca consecutiva de bases, um **códon**, indica um determinado aminoácido. Cada aminoácido é representado por um códon diferente.

O Projeto do Genoma Humano completou o processo da determinação, sequenciamento e mapeamento dos cerca de 100.000 genes e 3 bilhões de bases de nucleotídeos do genoma humano. Observações feitas nestes estudos já levaram à compreensão e ao tratamento de doenças e distúrbios genéticos.

Ácido Ribonucléico

O RNA é semelhante ao DNA, exceto por ter uma fita única, uma de suas bases ser uracila em vez de timina, e seu açúcar ser ribose em vez de desoxirribose.

O RNA é semelhante ao DNA, sendo ambos constituídos por uma sequência linear de nucleotídeos, mas o RNA possui somente uma fita (Fig. 3.9) e o açúcar do RNA é a ribose e não a desoxirribose. Uma das bases, a timina, é substituída pela uracila (U), que de modo semelhante à timina é complementar à adenina.

TRANSCRIÇÃO

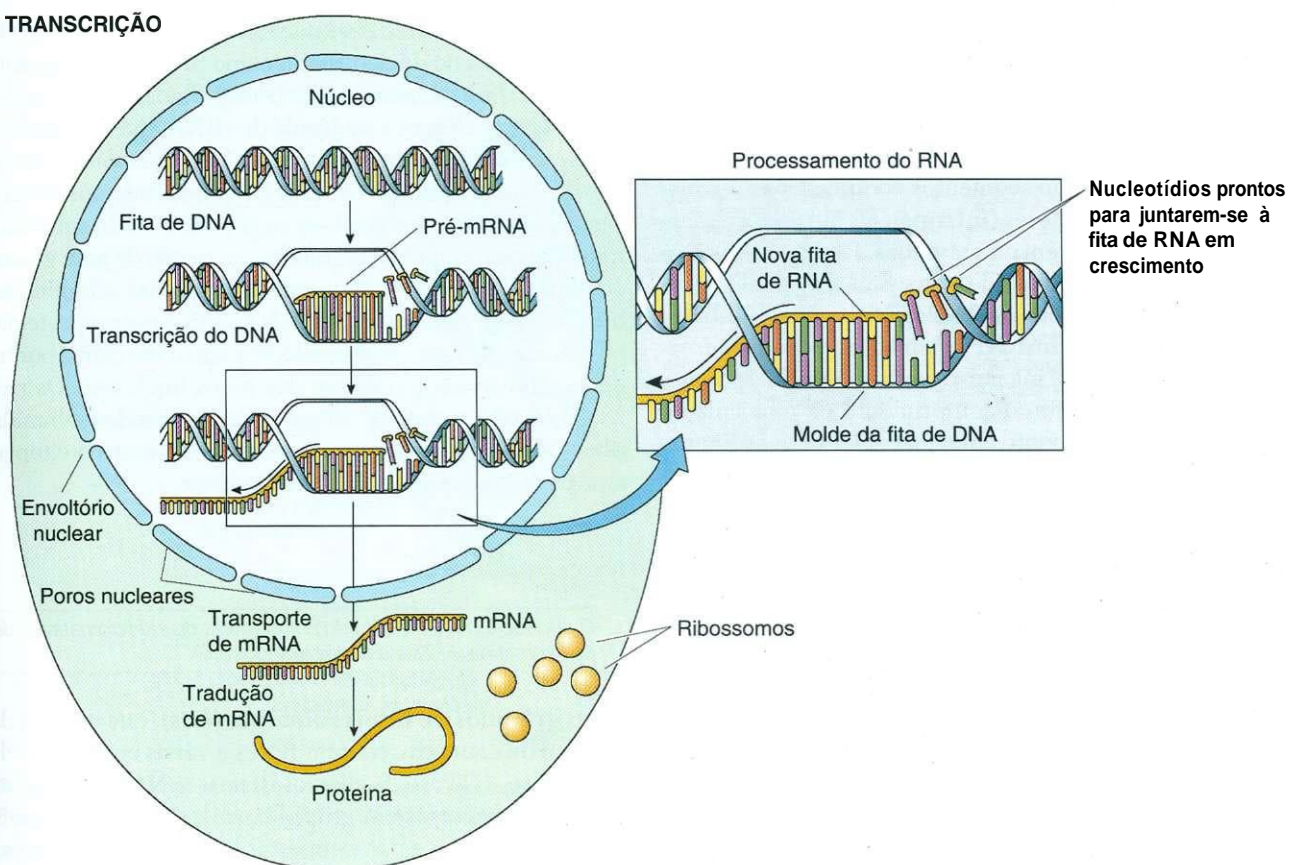


Fig. 3.9 Transcrição do DNA. Desenho esquemático ilustrando a transcrição de DNA em RNA mensageiro (mRNA). (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.)

O DNA do núcleo serve de molde para a síntese de uma fita complementar de RNA, processo denominado **transcrição**. A síntese dos três tipos de RNA é catalisada por três **RNA polimerases** diferentes:

- **RNA mensageiro (mRNA)** pela RNA polimerase II
- **RNA de transferência (tRNA)** pela RNA polimerase III
- **RNA ribossômico (rRNA)** pela RNA polimerase I

Em geral, o mecanismo de transcrição é o mesmo para todos os três tipos de RNA.

RNA Mensageiro

O RNA mensageiro transporta o código genético do núcleo para o citoplasma onde age como molde para a síntese protéica.

O **mRNA** atua como intermediário no transporte da informação genética codificada no DNA, que especifica a sequência primária das proteínas do núcleo para o maquinário de síntese protéica no citoplasma (ver Fig. 3.9). Cada mRNA é uma cópia complementar da região da molécula do DNA que constitui um gene. Uma molécula de mRNA, portanto, consiste de uma série de códons correspondentes a determinados aminoácidos. Ela também contém um **códon de partida** (AUG), que é necessário para iniciar a síntese protéica, e um ou mais **códons de terminação** (UAA, UAG ou UGA), que agem inter-

rompendo a síntese protéica. Uma vez formado no núcleo, o mRNA é transportado para o citoplasma e é traduzido em proteína (ver Cap. 2).

TRANSCRIÇÃO. A transcrição do DNA em mRNA tem início com a ligação da RNA polimerase II a um **promotor**, uma sequência específica de DNA localizada adjacente a um gene. Na presença de uma série de co-fatores, a RNA polimerase II inicia a transcrição desespiralando as duas voltas da dupla hélice, desta maneira expondo os nucleotídeos e, por isso, os códons da fita de DNA. A enzima usa uma das fitas de DNA exposta como molde sobre o qual faz a montagem e a polimerização das bases complementares da molécula de RNA.

Este processo repete-se com a desespiralação de nova região da dupla hélice do DNA e outros nucleotídeos são polimerizados na cadeia de mRNA em crescimento. Como deslocamento da enzima ao longo da molécula de DNA, a cadeia de mRNA polimerizado separa-se do molde constituído pela fita de DNA, tornando possível que as duas fitas de DNA reconstituam a configuração da dupla hélice (ver Fig. 3.9).

A transcrição começa com uma trinca de DNA correspondente ao códon de início AUG e termina quando a RNA polimerase II reconhece um sítio da **cadeia de término** complementar aos códons de terminação UAA, UAG ou UGA. Quando a enzima chega à cadeia de término, ela é liberada da molécula de DNA tornando possível a repetição do processo de

transcrição. Simultaneamente, a fita de RNA recém-formada (transcrito primário) é liberada da molécula de DNA, o que a deixa livre no nucleoplasma.

O transcrito primário é uma molécula de RNA longa e com uma fita única, denominada **RNA mensageiro precursor (pré-mRNA)**. Ela contém segmentos codificadores (**éxons**) assim como não-codificadores (**íntrons**). Os íntrons precisam ser removidos e os éxons têm de ser unidos. Para que isso ocorra, o pré-mRNA e as proteínas de processamento nuclear formam complexos de **partículas heterogêneas de ribonucleoproteínas do núcleo (hnRNPs, heterogeneous nuclear ribonucleoprotein particles)** iniciam o **corte-emenda (splicing) do RNA** diminuindo assim o comprimento da molécula de pré-mRNA. O processamento adicional envolve os **spliceossomos** (de *splice*, conectar, juntar), complexos de cinco **partículas pequenas de ribonucleoproteínas do núcleo (snRNP, small nuclear ribonucleoprotein particles)** e um grande número de **fatores de corte-emenda não-snRNP (non-snRNP splicing factors)**, que auxiliam o mecanismo de corte-emenda na produção de **ribonucleoproteínas mensageiras (mRNP, messenger ribonucleoprotein)**. Finalmente, as proteínas de processamento nuclear são removidas do complexo deixando o mRNA pronto para ser transportado para fora do núcleo através dos complexos de poros nucleares (ver Fig. 3.9).

Esta descrição da síntese do mRNA é somente um apanhado resumido e omite muitos detalhes. Os leitores que desejarem maiores informações devem consultar textos de biologia celular e molecular.

RNA de Transferência

O RNA de transferência transfere aminoácidos ativados para o complexo ribossomo/mRNA, o que resulta na formação da proteína.

O **tRNA** é uma pequena molécula de RNA produzida a partir do DNA pela RNA polimerase III. Ele tem cerca de 80 nucleotídeos de comprimento e está dobrado sobre si mesmo, assemelhando-se a um trevo, com pareamento de bases entre alguns dos nucleotídeos.

Duas regiões do tRNA têm significado especial. Uma delas, o **anticódon**, reconhece o códon do mRNA; a outra é a região que contém os aminoácidos e fica na extremidade 3' da molécula. O RNA de transferência é aminoacilado não somente no citoplasma, mas também no núcleo. Acredita-se que esta seja uma etapa de "revisão de prova", que facilita a preparação funcional no citoplasma. O tRNA então transfere aminoácidos ativados para o complexo ribossomo-mRNA, onde eles são incorporados à cadeia de polipeptídeos que forma a proteína (ver Cap. 2).

RNA Ribossômico

O RNA ribossômico forma associações com proteínas e com enzimas no núcleo formando ribossomos.

O **rRNA** é sintetizado na região fibrilar (*pars fibrosa*) do nucléolo pela RNA polimerase I (Fig. 3.10). O transcrito primário é denominado **rRNA 45S (pré-rRNA)**, uma molécula

imensa com cerca de 13.000 nucleotídeos. Uma molécula rRNA 5S, sintetizada no núcleo, assim como proteínas ribossômicas, sintetizadas no citoplasma, são transportadas para o nucléolo. Ali, associam-se com a molécula de rRNA 45S formando uma **partícula de ribonucleoproteína (RNP, ribonucleoprotein particle)** muito grande. Esta RNP é processada por várias moléculas residentes tornando-se os precursores de subunidades ribossômicas, pequenas e grandes, na região *dapars* granulosa do nucléolo. A seguir, conjuntos de pequenas subunidades ribossômicas, constituídas por rRNAs 18S e outras proteínas ribossômicas, dirigem-se do nucléolo para o citoplasma por transporte através dos complexos dos poros nucleares. Os rRNAs 28S, 5,8S e 5S restantes são reunidos em grandes subunidades ribossômicas e são transportados do núcleo até o citoplasma através dos complexos dos poros nucleares.

Nucleoplasma

O nucleoplasma é constituído por grânulos de intercromatina de pericromatina, RNPs e a matriz do núcleo.

Os **grânulos de intercromatina (GIs)**, que medem de 20 a 25 nm de diâmetro, contêm RNPs e várias enzimas, incluindo ATPase, GTPase, β -glicerofosfatase e NAD-pirofosfatase. Eles estão dispersos em grupos entre o material cromatínico por todo o núcleo e parecem estar ligados uns aos outros por fibrilas delgadas. Sua função ainda não foi esclarecida.

Os **grânulos de pericromatina (GPCs)** medem de 30 a 50 nm de diâmetro e estão localizados nas bordas da heterocromatina. Estas partículas elétron-densas estão rodeadas por um halo, uma região menos densa, medindo 25 nm de largura. Eles são constituídos por fibrilas densamente compactadas de RNA 4,7S de baixo peso molecular formando um complexo com duas peptidases, e assemelhando-se a **ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas (hnRNPs)**.

Pequenas partículas de ribonucleoproteína nuclear (snRNPs) participam do corte-emenda, clivagem e transporte das hnRNPs. Apesar de a maioria das snRNPs estar localizada no núcleo, algumas estão circunscritas aos nucléolos. Recentemente, foram descobertos vários subgrupos menores destas partículas, mas sua função ainda está por ser elucidada.

Matriz do Núcleo

A **matriz do núcleo** é definida tanto em termos estruturais como bioquímicos. Parece que as diferenças descritas em seus componentes podem ter sido causadas pelos métodos de extração empregados no estudo de seu conteúdo. Bioquimicamente, a matriz contém cerca de 10% do total de proteínas, 30% do RNA, 1 a 3% do DNA total e 2 a 5% do total de fosfato do núcleo. Os componentes estruturais incluem o complexo dos poros nucleares — lâmina nuclear, nucléolos residuais, malhas de RNPs residuais e elementos fibrilares.

Funcionalmente, a matriz do núcleo está associada aos sítios de replicação do DNA, a transcrição e reprocessamento de rRNA e mRNA, ligação de receptores de esteróides, proteínas do choque térmico, ligação de carcinógenos, vírus

FORMAÇÃO DE RIBOSSOMOS

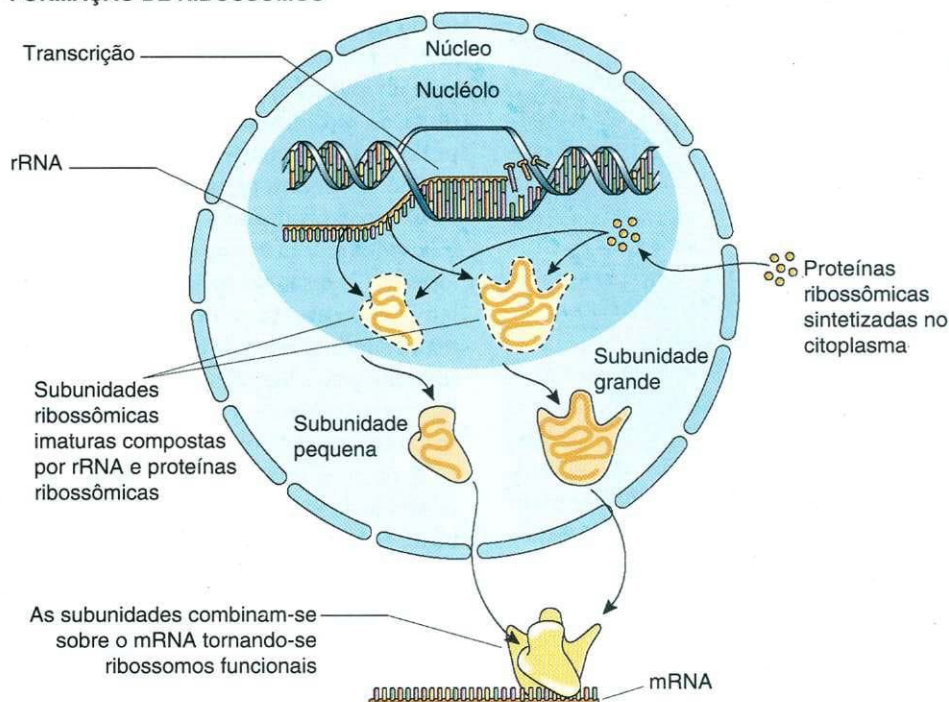


Fig. 3.10 Formação do ribossomo. Uma representação esquemática dos eventos nucleares na formação do ribossomo. (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al.: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.)

de DNA e proteínas virais. Esta relação não é inclusiva e não se refere à natureza funcional de cada uma destas associações, pois estas ainda não foram esclarecidas. Entretanto, tem sido sugerido que o núcleo pode conter muitos subcompartimentos interativos que funcionam, parcial e temporalmente, de um modo estritamente coordenado, a fim de facilitar a expressão gênica.

Nucléolo

O nucléolo é a estrutura não-circunscrita por uma membrana, que se cora fortemente, situada dentro do núcleo, e está envolvida com a síntese de rRNA e com a montagem das subunidades ribossômicas, pequenas e grandes.

O **nucléolo**, localizado no núcleo, é uma estrutura densa não-membranosa, e somente é observado durante a interfase, pois fica disperso durante a divisão celular. Com hematoxilina e eosina, ele toma uma coloração basófila, por ser rico em rRNA e proteínas. O nucléolo contém somente pequenas quantidades de DNA, que é inativo e, portanto, não se cora com os corantes Feulgen. Em geral, há somente dois ou três nucléolos por célula; entretanto, seu número, tamanho e forma estão, em geral, relacionados com a espécie e com a atividade de síntese da célula. Nas células que estão ativamente sintetizando proteínas, o nucléolo pode ocupar até 25% do volume nuclear. As regiões que se coram fortemente são a **cromatina associada ao nucléolo**, que está sendo transcrita em rRNA (ver Figs. 3.2 e 3.3). Em células malignas, o nucléolo pode tornar-se hipertrofiado.

Foram descritas quatro áreas distintas no nucléolo:

- Um **centro fibrilar, pouco corado**, que contém DNA inativo (não está sendo transcrito)
- A **pars fibrosa**, que contém os RNAs nucleolares, que estão sendo transcritos
- A **pars granulosa**, na qual estão reunidas as subunidades ribossômicas em maturação
- A **matriz do nucléolo**, uma malha de fibras ativas na organização do nucléolo

As pontas dos cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22 (nos seres humanos) também estão localizadas nas regiões de coloração clara, que contêm as **regiões organizadoras do nucléolo (NORs, nucleolar-organizing regions)**, onde estão localizados os *loci* dos genes que codificam o rRNA.

CICLO CELULAR

O ciclo celular é constituído por uma série de eventos dentro da célula, que a preparam para sua divisão em duas células-filhas.

O **ciclo celular** está dividido em dois eventos principais: **mitose**, um curto período de tempo durante o qual a célula divide seu núcleo e citoplasma dando origem a duas **células-filhas**, e **interfase**, um período de tempo mais longo durante o qual a célula aumenta seu tamanho e conteúdo e replica seu material genético (Fig. 3.11). Pode admitir-se que o ciclo celular começa no término do estágio da telófase da **mitose (M)**, depois do

CICLO CELULAR

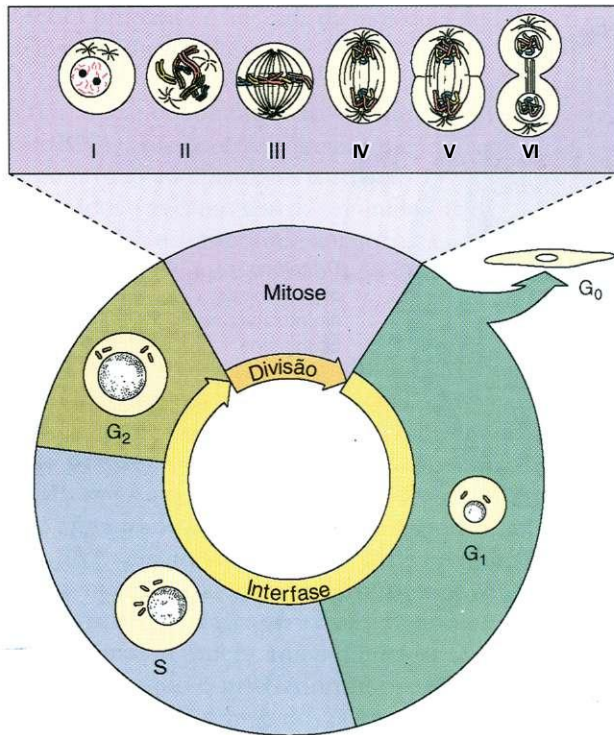


Fig. 3.11 Ciclo celular. Diagrama ilustrando o ciclo celular em células em divisão ativa. Células que não se dividem, tais como os neurônios, saem do ciclo entrando na fase G_0 (fase de repouso). Outras células, tais como linfócitos, podem voltar ao ciclo celular.

que, a célula entra na interfase. A interfase está subdividida em três fases:

- **Fase G_1 (gap)**, quando começa a síntese de macromoléculas essenciais para a duplicação do DNA
- **Fase S (de síntese)**, quando o DNA é duplicado
- **Fase G_2** , quando a célula prepara-se para a mitose

As células que se tornam altamente diferenciadas depois do último evento da mitose podem não mais passar por mitoses, quer permanentemente (p.ex., neurônios, células musculares), quer temporariamente (p.ex., linfócitos periféricos) retornando ao ciclo celular mais tarde. As células que saíram do ciclo celular estão no chamado estágio de repouso, a **fase G_0 (fora)**, ou **fase estável**.

Interfase

A interfase, o período entre os eventos mitóticos, está subdividida em três fases, Gap 1, Síntese e Gap 2.

Gap 1

A fase G_1 (gap 1) é um período de crescimento celular, de síntese de RNA e de outros eventos preparatórios para a mitose seguinte.

As células-filhas, que se formaram durante a mitose, entram na **fase G_1** . Durante esta fase, as células sintetizam RNA, pro-

teínas reguladoras essenciais para a replicação do DNA, assim como as enzimas necessárias para efetuar estas atividades de síntese. Desta maneira, o volume celular, reduzido à metade pela divisão celular durante a mitose, retorna ao normal. Além disso, os nucléolos são refeitos durante a fase G_1 . Durante este período que os centríolos começam a duplicar-se, um processo que se encerra na **fase G_2** .

Os mecanismos que induzem a célula a entrar no ciclo celular podem ser (1) força mecânica (p.ex., distensão do músculo liso), (2) lesão do tecido (p.ex., isquemia) e (3) morte celular. Todos estes acontecimentos causam a liberação de ligantes enviando sinais para as células do tecido envolvido. Frequentemente, estes ligantes são fatores de crescimento que, indiretamente, induzem a expressão de **proto-oncogenes**, genes responsáveis pelo controle das vias proliferativas da célula.

É óbvio que a expressão dos proto-oncogenes precisa ser regulada de modo muito estrito, a fim de impedir uma proliferação celular indesejada e desordenada; de fato, mutações dos proto-oncogenes, que permitem à célula escapar do controle e se dividir de modo irrestrito, são responsáveis por muitos cânceres. Estes proto-oncogenes com mutações são denominados **oncogenes**.

Os ligantes projetados para induzir a proliferação ligam-se a proteínas receptoras da superfície da célula-alvo e ativam uma das **vias de transdução do sinal** descritas no Cap. 2. Portanto, sinais **extracelulares**, que são percebidos na superfície celular, são transmutados em eventos **intracelulares**, a maioria dos quais envolve a ativação sequencial de uma cascata de **proteínas quinases** citoplasmáticas. Estas quinases ativam uma série de **fatores de transcrição** intranucleares, que regulam a expressão de proto-oncogenes e levam à divisão celular.

A capacidade da célula de dar início ao ciclo celular e prosseguir nele é regida por presença e interações de um grupo de proteínas relacionadas denominadas **ciclins** com **ciclins quinase-dependentes** (CDKs, *cyclin-dependent kinases*) específicas. Deste modo:

- A **ciclina D**, sintetizada durante a **fase G_1 inicial**, liga-se à CDK4 assim como à CDK6. Adicionalmente, na **fase G_1 tardia**, a ciclina E é sintetizada e liga-se à CDK2. Através de outros intermediários, estes três complexos permitem à célula entrar e prosseguir na **fase S**.
- A **ciclina A** liga-se à CDK2 e à CDK1 e estes complexos tornam possível à célula deixar a **fase S**, entrar na **fase G_2** e induzir a formação da ciclina B.
- A **ciclina B** liga-se à CDK1 e este complexo permite à célula sair da **fase G_2** e entrar na **fase M**.

Tendo as ciclins realizado suas funções específicas, elas entram na via **ubiquitina-proteassomo**, onde são degradadas nas moléculas que as compõem. A célula também utiliza mecanismos de controle de qualidade denominados **pontos de checagem**, a fim de se proteger contra uma transição antecipada de uma fase para a outra. Estes pontos de checagem garantem o término preciso dos eventos essenciais, tais como crescimento celular adequado, síntese correta do DNA e a segregação adequada dos cromossomos, antes de permitir que a célula deixe a fase do ciclo celular, em que ela se encontra na-

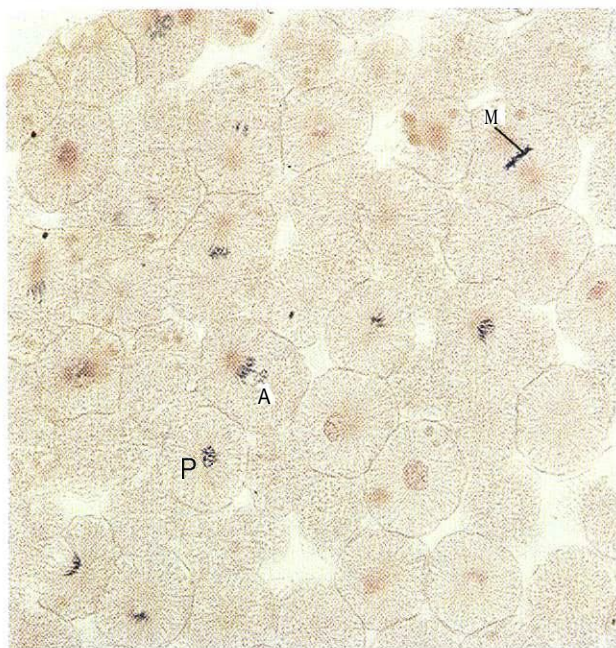


Fig. 3.12 Fases da mitose. Micrografia óptica (270X). Notar as várias fases: A, anáfase; M, metáfase; P, prófase.

quele momento. A célula efetua tais retardos da progressão pelo ciclo celular ativando vias inibitórias e/ou suprimindo vias de ativação.

Os verdadeiros mecanismos de controle são consideravelmente mais entrelaçados e complicados do que as etapas que acabaram de ser descritas. A sequência completa das etapas está além dos objetivos deste livro. (Para maiores detalhes, ver livros-texto de biologia relevantes, assim como a literatura atual sobre ciclo celular.)

Fase S

O DNA é sintetizado durante a fase S.

O genoma é duplicado durante a **fase S**, a fase de síntese do ciclo celular. Todas as nucleoproteínas necessárias, incluindo as histonas, são importadas e incorporadas pela molécula de DNA, formando o material da cromatina. Agora, a célula contém o dobro de seu complemento normal de DNA. A quantidade de DNA presente nas células autossômicas e germinativas também apresenta variações. Antes da fase de síntese (S) do ciclo celular, as células autossômicas contêm a quantidade diplóide ($2n$). Na fase S a quantidade de DNA é duplicada ($4n$), uma preparação para a divisão celular. Isto contrasta com as células germinativas produzidas por meiose, que possuem o número haplóide ($1n$) de cromossomos e a quantidade ($1n$) de DNA.

Fase G_2

A fase gap 2 (fase G_2) é o período entre o término da síntese de DNA e o início da mitose.

Durante a **fase G_2** , o RNA e as proteínas essenciais para a divisão celular são sintetizados, é armazenada a energia necessária para a mitose, a tubulina é sintetizada para a constituição dos microtúbulos necessários para a mitose, a replicação do DNA é analisada para a descoberta de possíveis erros e são corrigidos quaisquer erros descobertos.

Mitose

Mitose é o processo de divisão celular que resulta na formação de duas células-filhas idênticas.

A **mitose (M)** ocorre no término da **fase G_2** , desta maneira, completa o ciclo celular. A mitose é o processo pelo qual o citoplasma e o núcleo da célula são divididos igualmente em duas células-filhas idênticas (Figs. 3.12 a 3.14). Primeiro, o material do núcleo é dividido por um processo denominado **cariocinese**, seguindo-se a divisão do citoplasma denominada **citocinese**. O processo da mitose está dividido em cinco etapas distintas: **prófase**, **prometáfase**, **metáfase**, **anáfase** e **telófase** (Fig. 3.15).

Prófase

Durante a prófase, os cromossomos se condensam e o nucléolo desaparece.

No início da prófase, os cromossomos se condensam tornando-se visíveis ao microscópio. Cada cromossomo é constituído por duas **cromátides irmãs**, paralelas, unidas em um ponto ao longo de seu comprimento, o **centrômero**. Durante a condensação dos cromossomos, o nucléolo desaparece. O **centrossomo** também se divide em duas regiões, cada metade contendo um par de **centríolos** e um **centro organizador de microtúbulos (MTOC)**, que se afastam um do outro, migrando para os pólos opostos da célula.

De cada MTOC formam-se os **raios do áster** e as **fibras do fuso** dando origem ao **aparelho do fuso mitótico**. Acredita-se que os raios do áster (microtúbulos que se irradiam do pólo do fuso) possam auxiliar a orientar o MTOC no pólo da célula. Estes mi-



Fig. 3.13 Fase da anáfase da mitose (540X).

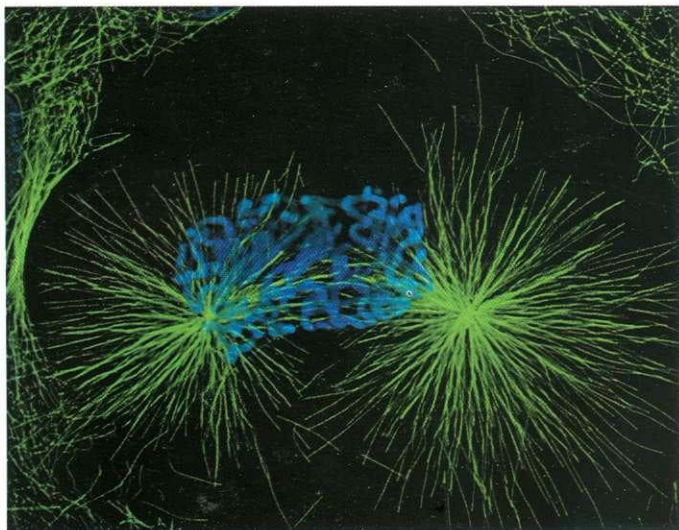


Fig. 3.14 Imagem de uma célula no início da mitose (©1999, Alexey Khodjakov, M.D.)

microtúbulos, que se prendem à região do centrômero do cromossomo, são as **fibras do fuso**, que ajudam a dirigir a migração dos cromossomos em direção ao pólo. Na ausência de centríolos, o material nucleador de microtúbulos fica disperso pelo citoplasma, os raios do áster e as fibras do fuso não se formam de modo adequado e a mitose não ocorre de modo apropriado.

Na região do centrômero de cada **cromátide**, forma-se um novo centro organizador de microtúbulos, o **cinetocore**. As fibras do fuso ligam-se ao cinetocore preparando-se para a migração das cromátides para a realização da **cariocinese**.

Prometáfase

A **prometáfase** começa com o desaparecimento do envoltório nuclear.

A **prometáfase** começa COM a fosforilação das lâminas nucleares, o que leva à dissolução e desaparecimento do envoltório nuclear. Durante esta fase, os cromossomos estão dispersos ao acaso pelo citoplasma. Os microtúbulos, que se prendem aos cinetocores, são denominados **microtúbulos do fuso mitótico**, enquanto os microtúbulos que não são incorporados pelo aparelho do fuso são denominados **microtúbulos polares**. Alguns pesquisadores acreditam que os microtúbulos polares são responsáveis pela manutenção do espaçamento entre os dois pólos durante o evento mitótico. Os microtúbulos do fuso mitótico auxiliam a migração dos cromossomos, de modo a deixá-los em alinhamento COM o fuso mitótico.

Metáfase

A **metáfase** começa quando os cromossomos recém-duplicados alinham-se no equador do fuso mitótico.

Durante a **metáfase**, os cromossomos alcançam sua condensação máxima e alinham-se no equador do fuso mitótico (configuração de **placa metafásica**). Cada cromátide coloca-se paralelamente ao equador e os microtúbulos do fuso ligam-se a seu cinetocore e irradiam-se em direção ao pólo do fuso. Durante a condensação dos cromossomos, as cromátides irmãs precisam ser mantidas muito próximas uma da outra e alinham-se no fuso mitótico metafásico. Durante a **anáfase**, as proteínas de coesão, localizadas entre as cromátides, desaparecem quando as cromátides irmãs separam-se e começam sua migração para pólos opostos.

Anáfase

Durante a **anáfase**, as cromátides irmãs separam-se e começam a migrar para pólos opostos da célula, e tem início a formação do sulco de clivagem.

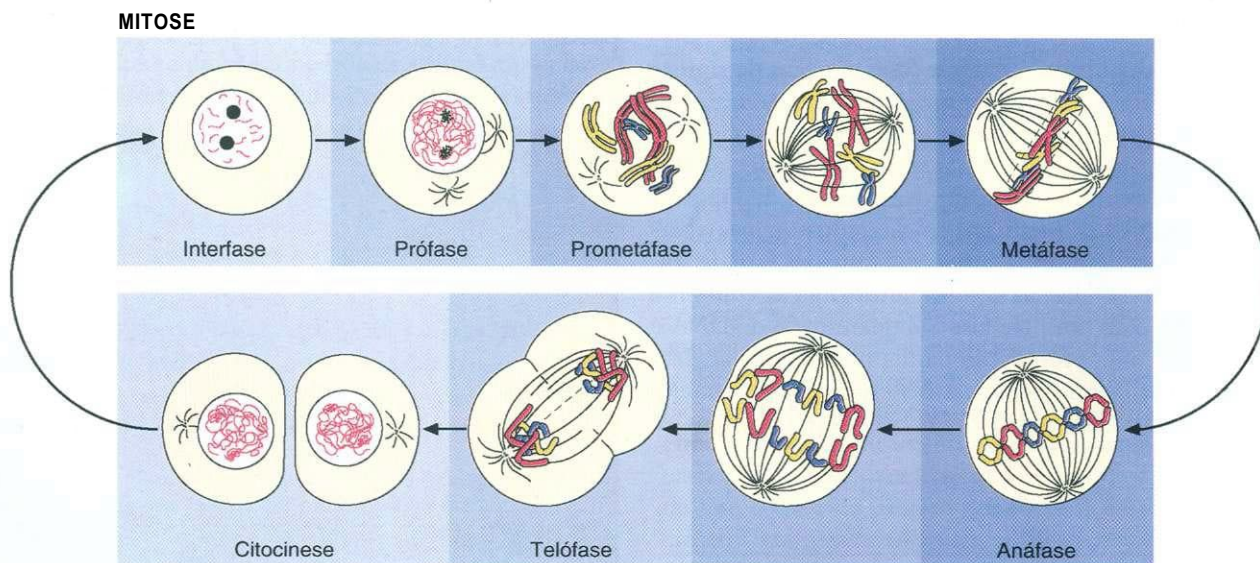


Fig. 3.15 Fases da mitose. Representação esquemática da mitose de uma célula contendo um número diplóide ($2n$) de 6 cromossomos.

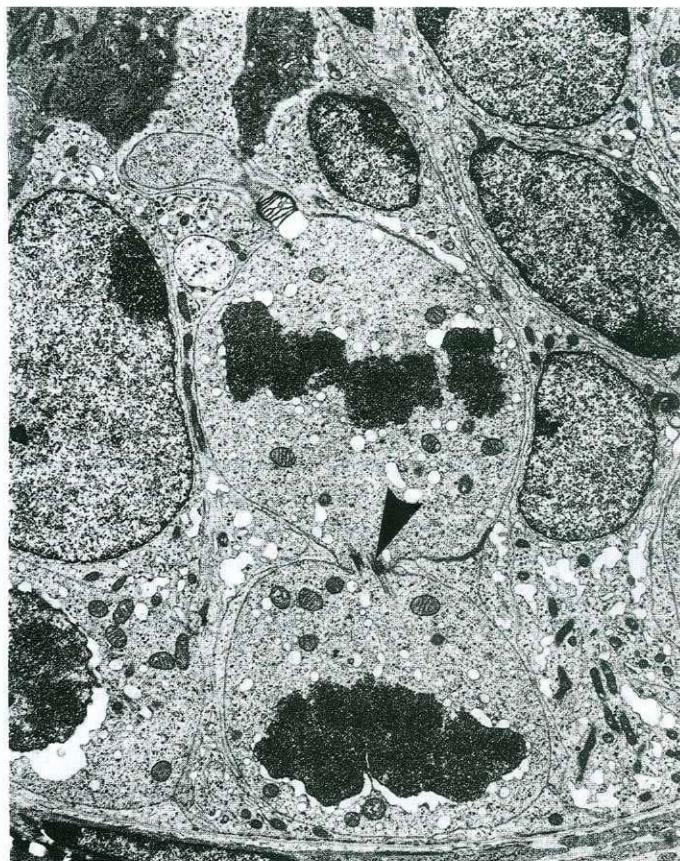


Fig. 3.16 Citocinese. Micrografia eletrônica (8.092X). Uma espermatogônia em telófase tardia mostrando a formação do corpo médio (*cabecale seta*). Os cromossomos da célula-filha estão começando a se desespiralar. (De Miething A: Intercellular bridges between germ cells in the immature golden hamster testis: Evidence for clonal and nonclonal mode of proliferation. *Cell Tissue Res* 262:559-567, 1990.)

A **anáfase** tem início quando as cromátides irmãs, localizadas no equador da placa metafásica, são tracionadas e começam sua migração para pólos opostos do fuso mitótico. O sítio de ligação do fuso/cinetocore conduz, e os braços das cromátides simplesmente acompanham sem dar nenhuma contribuição para a sua migração ou para o seu trajeto.

Tem sido postulado que, na anáfase, os movimentos das cromátides em direção do pólo podem resultar do encurtamento dos microtúbulos causado pela despolimerização na extremidade do cinetocore. O que, juntamente com a recente descoberta da dineína associada ao cinetocore, pode ser análogo ao transporte de vesículas ao longo de microtúbulos. Na **anáfase tardia**, um sulco de clivagem começa a formar-se no plasmalema, indicando a região na qual a célula será dividida durante a citocinese.

Telófase

A **telófase**, fase final da mitose, caracteriza-se pela citocinese, reconstituição do núcleo e do envoltório nuclear, desaparecimento do fuso mitótico e reespiralação dos cromossomos em cromatina.

Na **telófase**, os dois conjuntos de cromossomos já chegaram aos seus pólos respectivos, as lâminas nucleares estão desfosfo-

riladas e o envoltório nuclear foi reconstituído. Os cromossomos se desespiralam e tomam-se organizados em heterocromatina e eucromatina da célula na interfase. O nucléolo formou-se dos NORs em cada um dos cinco pares de cromossomos.

Citocinese

A citocinese é a divisão do citoplasma em duas partes iguais, durante a mitose.

O sulco de clivagem continua a aprofundar-se até que somente o **corpo médio**, uma pequena ponte de citoplasma, e os microtúbulos restantes unem as duas células-filhas (Fig. 3.16). Os microtúbulos polares estão circundados por um **anel contrátil**, que logo se coloca dentro da membrana plasmática. O anel contrátil é composto por filamentos de **actina** e de **miosina** ligados à membrana plasmática. A constrição do anel é acompanhada pela despolimerização dos microtúbulos do fuso restantes, que separam as duas células-filhas. Durante a separação das células-filhas, e pouco depois, os elementos do anel contrátil e os microtúbulos restantes do aparelho mitótico tornam-se desorganizados, concluindo a citocinese.

Cada célula-filha resultante da mitose é idêntica em todos os aspectos, incluindo todo o **genoma**, e cada célula-filha possui um número diplóide ($2n$) de cromossomos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A compreensão mais completa da mitose e do ciclo celular foi de grande valia para a quimioterapia do câncer, tornando possível o uso de drogas em um momento em que as células estão em um determinado estágio do ciclo celular. Por exemplo, a **vincristina** e outras drogas semelhantes rompem o fuso mitótico mantendo a célula em mitose. A **colchicina**, outro alcalóide extraído de uma planta e que produz o mesmo efeito, tem sido usada extensamente em estudos de cromossomos individuais e na **cariotipagem**. O **metotrexato**, que inibe a síntese da purina, e o **5-fluorouracil**, que inibe a síntese da pirimidina, interrompem o ciclo celular na fase **S**, impedindo a divisão celular; ambos são agentes quimioterápicos correntes.

Os **oncogenes** são formas mutantes de genes normais denominados **proto-oncogenes**, codificadores das proteínas que controlam a divisão celular. Os oncogenes podem resultar de uma infecção **virótica**, ou de acidentes genéticos ao acaso. Quando presentes em uma célula, os oncogenes dominam os genes sobre os alelos de proto-oncogenes normais, causando o descontrole da divisão e da proliferação celular. Exemplos de células cancerosas originárias de oncogenes incluem o **câncer da bexiga** e a **leucemia aguda mielogênica**.

Meiose

A **meiose** é um tipo especial de divisão celular que resulta na formação de gametas, células cujo número de cromossomos está reduzido do número diplóide ($2n$) para haplóide ($1n$).

A **meiose** é um tipo especializado de divisão celular que produz as células germinativas — os ovócitos e os espermatozoides. Este processo tem dois resultados cruciais:

- 1 Redução do número de cromossomos do número **diplóide** ($2n$) para **haplóide** ($1n$), fazendo com que cada **gameta** tenha a quantidade haplóide de DNA e o número haplóide de cromossomos.
- 2 Recombinação de genes, garantindo a **variabilidade** e a diversidade genética do "pool" de genes.

A meiose está dividida em dois eventos separados:

Meiose I, ou divisão de redução (primeiro evento). Pares homólogos de cromossomos alinham-se, os membros de cada par separam-se, afastam-se e dirigem-se para pólos opostos, e a célula divide-se; desta maneira, cada **célula-filha** recebe metade do número de cromossomos (número haplóide).

Meiose II, ou divisão equatorial (segundo evento). As duas **cromátides** de cada cromossomo separam-se, como na mitose, seguindo-se a migração das cromátides para pólos opostos e a formação de duas células-filhas. Estes dois eventos produzem quatro células (gametas), cada uma com o número haplóide de cromossomos e o conteúdo haplóide de DNA.

Meiose I

A **meiose I** (divisão de redução) separa os pares de cromossomos homólogos, reduzindo, desta maneira, o número de diplóide ($2n$) para haplóide ($1n$).

A meiose começa no término da interfase do ciclo celular. Na gametogênese, quando as células germinativas estão na **fase S** do ciclo celular que precede a **meiose**, a quantidade de DNA é duplicada para $4n$ e o número de cromossomos também é

duplicado para $4n$. A **meiose I** desenrola-se como esquematizado na Fig. 3.17.

Prófase I

A **prófase I**, início da meiose, começa após a duplicação do DNA para $4n$, na fase 5.

A **prófase** da **meiose I** dura muito tempo e está subdividida em cinco fases:

- 1 **Leptóteno**. Cromossomos individuais, compostos por duas cromátides unidas no centrômero, começam a se condensar formando longas fitas no núcleo.
- 2 **Zigóteno**. Pares homólogos de cromossomos aproximam-se uns dos outros **alinhando-se** em correspondência exata (*locus* de gene com *locus* de gene) e estabelecem sinapses através do **complexo do sinaptonema**, formando uma tetrade.
- 3 **Paquíteno**. Os cromossomos continuam a se condensar tornando-se mais espessos e mais **curtos**; formam-se **quiasmas** (sítios de crossing over) e ocorrem trocas ao acaso de material genético entre cromossomos homólogos.
- 4 **Diplóteno**. Os cromossomos continuam a se condensar e começam a se separar revelando os **quiasmas**.
- 5 **Diácinese**. Os cromossomos atingem sua condensação máxima e desaparecem o nucléolo e o envoltório nuclear, deixando os cromossomos livres no citoplasma.

Metáfase I

A **metáfase I** caracteriza-se por pares homólogos de cromossomos, cada um composto por duas cromátides, alinhando-se na placa equatorial do fuso meiótico.

Durante a **metáfase I**, os cromossomos homólogos alinham-se em pares ao acaso na placa equatorial do fuso, assegurando o embaralhamento dos cromossomos maternos e paternos. Fibras do fuso ligam-se aos **cinetocoros** dos cromossomos.

MEIOSE I

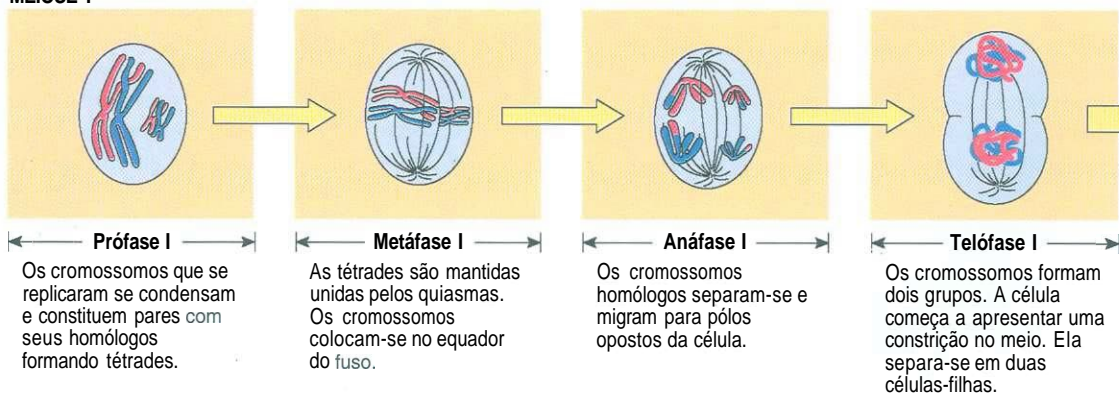


Fig. 3.17 Estágios da meiose. Apresentação esquemática dos eventos da meiose em uma célula idealizada contendo um número diplóide ($2n$) de 4 cromossomos.

Anáfase I

A anáfase torna-se evidente quando os pares homólogos dos cromossomos começam a afastar-se, dando início a sua migração para os pólos opostos.

Na **anáfase I**, os cromossomos homólogos migram afastando-se um do outro e dirigem-se para pólos opostos. Cada cromossomo ainda é constituído por duas cromátides.

Telófase I

Durante a telófase I, os cromossomos em migração, cada um constituído por duas cromátides, chegam aos pólos opostos.

A **telófase I** é semelhante à telófase da mitose. Os cromossomos chegam aos pólos opostos, o núcleo forma-se de novo e se dá a citocinese, originando duas células-filhas. Cada célula possui 23 cromossomos com o número haplóide (**1n**), mas como cada cromossomo é composto por duas cromátides, o conteúdo de DNA ainda é diplóide. Cada uma das duas células-filhas recém-formadas entra na **meiose II**.

Meiose II

A **meiose II** (divisão equatorial) ocorre sem síntese de DNA e passa rapidamente pelas quatro fases e pela citocinese, formando quatro células-filhas, cada uma das quais contém o número haplóide de cromossomos.

A **divisão equatorial** não é precedida por uma fase **S**. Ela é muito semelhante à mitose e está subdividida em **prófase II**, **metáfase II**, **anáfase II**, **telófase II** e **citocinese** (Fig. 3.17). Os cromossomos alinham-se no equador, os cinetocores pren-

dem-se às fibras do fuso, acompanhados pelas cromátides, que migram para pólos opostos, e a citocinese divide cada uma das duas células, o que resulta em um total de quatro células-filhas originárias da célula germinativa diplóide original. Cada uma das quatro células contém uma quantidade haplóide de DNA e um número haplóide de cromossomos.

Diferentemente das células-filhas resultantes da mitose, cada uma das quais contém o número diplóide de cromossomos e é uma cópia idêntica da outra, as quatro células resultantes da meiose contém o número haplóide de cromossomos e são geneticamente distintas por causa do embaralhamento dos cromossomos e do crossing over. Assim, cada gameta contém seu próprio complemento genético exclusivo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Durante a meiose podem ocorrer anormalidades do número de cromossomos. Durante a **meiose I**, quando normalmente os pares homólogos separam-se, pode ocorrer uma **não-disjunção**; assim, uma célula-filha tem dois e não um cromossomo do par homólogo, resultando em 24 cromossomos, enquanto a outra célula-filha tem somente 22 cromossomos. Na fertilização com um gameta normal (contendo 23 cromossomos), o zigoto resultante tem 47 cromossomos (**trisomia**), ou 45 cromossomos (**monossomia**). A não-disjunção ocorre mais frequentemente em certos cromossomos (i.e., trissomia dos cromossomos 8, 9, 13, 18, 21) que produzem características típicas (p.ex., as características da síndrome de Down [trisomia do 21]).

MEIOSE II

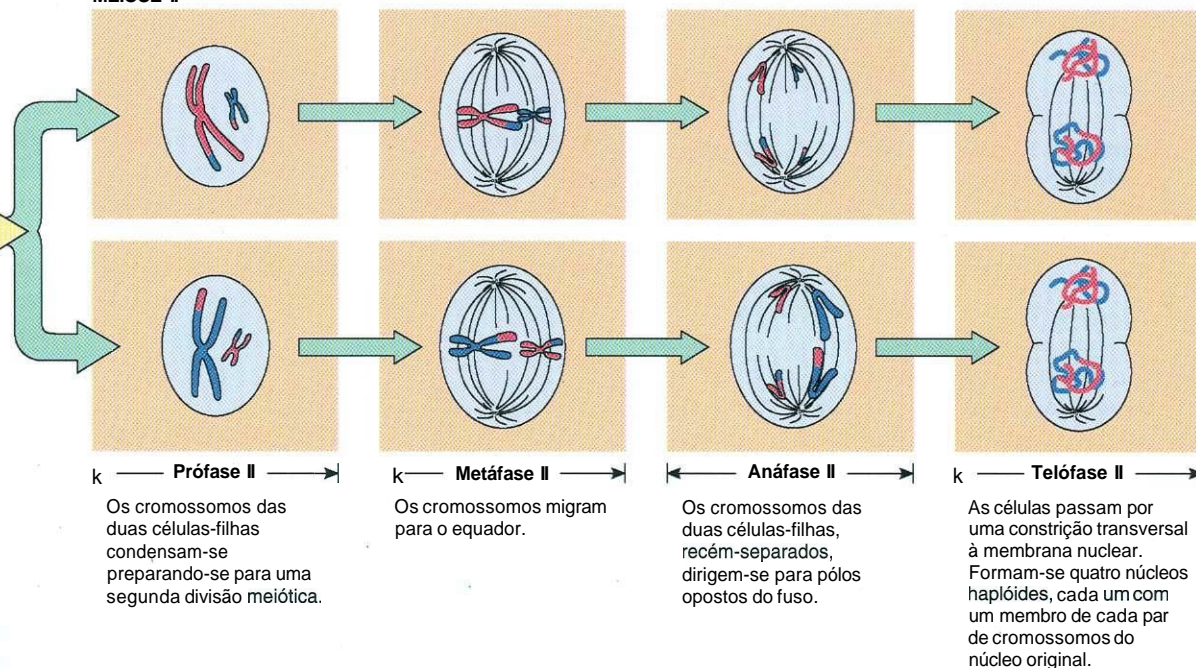


Fig. 3.17 Ver legenda na página oposta

APOPTOSE

As células morrem em consequência de vários fatores, incluindo (1) lesão aguda, (2) acidentes, (3) falta de irrigação sanguínea, (4) destruição por patógenos ou pelo sistema imune, e (5) programação genética. Durante a **embriogênese**, muitas células, tais como as que dariam origem a uma cauda no embrião humano, são levadas para o processo de morte geneticamente determinada, que é um meio ativo de **morte celular programada (apoptose)**. A apoptose ocorre tanto no estágio **pós-natal** como na fase adulta da vida; especificamente, as células mais velhas (especialmente células do sangue maduras) são levadas à apoptose, assim como as células que sucumbiram ao ataque de patógenos, tais como de vírus. Como a apoptose tem consequências muito importantes para a célula envolvida, assim como para o organismo, ela deve ser cuidadosamente regulada, controlada e monitorada.

O processo da apoptose é regulado por vários genes, altamente conservados, que codificam uma família de enzimas conhecidas como **caspases**, que degradam proteínas reguladoras e estruturais do núcleo e do citoplasma. A ativação das caspases é induzida quando algumas citocinas, tais como o **fator de necrose tumoral (TNF)**, liberado por células sinalizadoras, ligam-se ao receptor de TNF da célula-alvo. Estes receptores de TNF são proteínas transmembrana cujo aspecto **citoplasmático** liga-se a moléculas adaptadoras às quais as caspases estão ligadas. Tendo o TNF se ligado à parte extracelular de seu receptor, o sinal é transduzido e a caspase torna-se ativada. A caspase ativada é liberada e, por sua vez, desencadeia uma cascata de caspases, o que resulta na degradação de cromossomos, lâminas nucleares e proteínas do citoesqueleto. Finalmente, toda a célula torna-se fragmentada. Os fragmentos da célula são fagocitados por macrófagos. Estes macrófagos não liberam citocinas que desencadeariam uma resposta inflamatória.

Matriz Extracelular

As células dos organismos multicelulares agregam-se formando associações estruturais e funcionais denominadas **tecidos**. Cada um dos quatro tecidos básicos do organismo — epitélio, tecido conjuntivo, músculo e tecido nervoso — possui características definidas, específicas, que serão vistas de modo mais detalhado em capítulos subseqüentes. Entretanto, todos os tecidos são constituídos por **células** e uma **matriz extracelular**, um complexo de macromoléculas não-vivas produzidas pelas células e exportadas por elas para o espaço extracelular.

Alguns tecidos, tais como o epitélio, **formam** lâminas de células tendo somente uma escassa quantidade de matriz extracelular. No extremo oposto está o tecido conjuntivo, composto principalmente por matriz extracelular, **com** um número limitado de células dispersas pela matriz. As células mantêm sua associação **com** a matriz extracelular formando junções especializadas, que as unem às macromoléculas que as circundam. Este capítulo explora a natureza da matriz extracelular e as associações através de junções que as células formam com ela.

A matriz extracelular do tecido conjuntivo propriamente dito, o mais comum dos tecidos conjuntivos do corpo, é composta pela **substância fundamental**, semelhante a um gel hidratado, **com** fibras imersas nela. A substância fundamental resiste a forças de compressão e as fibras resistem a forças de tensão. A água de hidratação torna possível a troca rápida de nutrientes e produtos de degradação transportados pelo fluido extracelular que percola pela substância fundamental (Fig. 4.1).

as maneiras umas **com** as outras, e **com** as fibras e as células do tecido conjuntivo e do epitélio (Fig. 4.2).

Glic os aminoglicanos

Os GAGs têm carga negativa e longas cadeias, semelhantes a bastonetes, de dissacarídeos que se repetem e têm a capacidade de capturar grandes quantidades de água.

Os GAGs são polissacarídeos longos, não-ramificados, compostos por cadeias e unidades **dissacarídicas**, que se repetem. Dos dois dissacarídeos que se repetem um sempre é um **aminoaçúcar** (*N*-acetilglicosamina ou *N*-acetilgalactosamina); o outro tipicamente é um **ácido urônico** (idurônico ou glicurônico) (Quadro 4.1). Como, geralmente, o aminoaçúcar é sulfatado e estes açúcares também têm grupos carboxila, que se projetam deles, eles têm carga negativa e, desta maneira, atraem **cátions**, tais como o sódio (Na^+). Uma alta concentração de sódio na substância fundamental atrai fluido extracelular que (ao hidratar a matriz intercelular) auxilia a resistência a forças de compressão. Como estas moléculas colocam-se em grande proximidade umas das outras, suas cargas negativas repelem umas às outras, o que as leva a possuir uma textura escorregadia, tal como evidenciado pela natureza escorregadia do muco, humor vítreo do olho e fluido sinovial.

Com exceção de um, todos os principais GAGs da matriz extracelular são sulfatados, cada um constituído por menos de 300 unidades dissacarídicas, que se repetem (ver Quadro 4.1). Os GAGs sulfatados incluem queratansulfato, heparansulfato, heparina, condroitin-4-sulfato, condroitin-6-sulfato e dermatansulfato. Usualmente, estes GAGs estão ligados **co-valentemente** a moléculas de proteínas formando **proteoglicanos**. O único GAG **não-sulfatado** é o **ácido hialurônico**, que pode ter até 25.000 unidades dissacarídicas repetidas. Ele é uma imensa macromolécula que não forma enlaces **co-valentes** com moléculas de proteína (apesar de os proteoglicanos ligarem-se a ele através de proteínas de ligação).

SUBSTÂNCIA FUNDAMENTAL

A substância fundamental é um material amorfo, semelhante a um gel, composto por glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas.

A **substância fundamental** é composta por **glicosaminoglicanos (GAGs)**, **proteoglicanos** e **glicoproteínas de adesão**. Estas três famílias de macromoléculas interagem de vári-

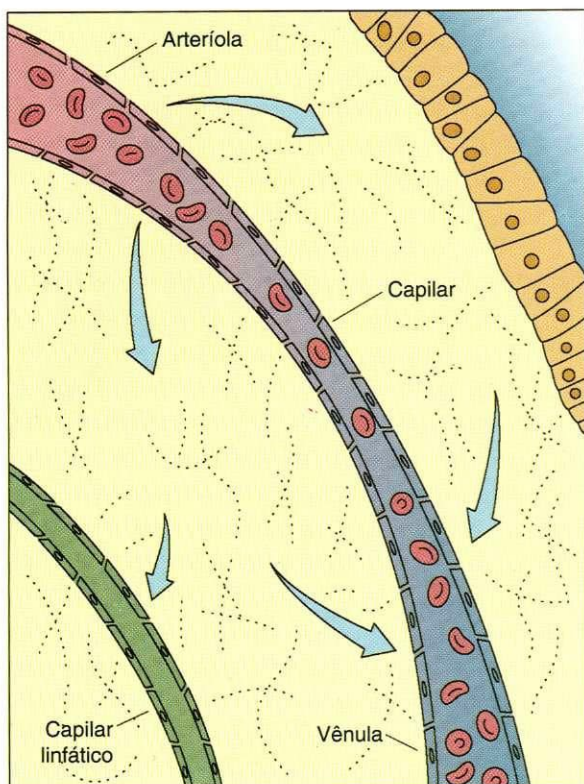


Fig. 4.1 Diagrama esquemático do fluxo do fluido tecidual. Oplasma dos capilares e veias penetra nos espaços do tecido conjuntivo como fluido extracelular, que percola através da substância fundamental. O fluido extracelular retoma para as vênulas e para os capilares linfáticos.

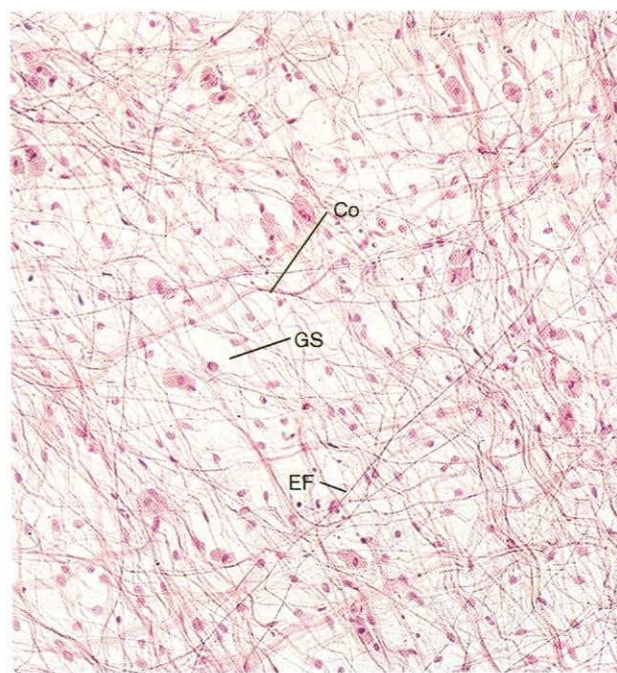


Fig. 4.2 Micrografia óptica do tecido conjuntivo areolar mostrando células, fibras de colágeno (Co), fibras elásticas (EF) e substância fundamental (GS) (132X).

QUADRO 4.1 Tipos de Glicosaminoglicanos (GAGs)

GAG	MASSA MOLECULAR (Da)	DISSACARÍDIOS REPETIDOS	AMINOÁÇÚCAR SULFATADO	LIGAÇÃO CO-VALENTE À PROTEÍNA	LOCALIZAÇÃO NO CORPO
Ácido hialurônico	$10^7 - 10^8$	Glicuronato e <i>N</i> -acetilglicosamina	Nenhum	Não	A maioria dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial, cartilagem, derme
Queratansulfato	10.000 - 30.000	Galactose e <i>N</i> -acetilglicosamina	<i>N</i> -acetilglicosamina	Sim	Cartilagem, córnea, disco intervertebral
Heparansulfato	15.000 - 20.000	Glicuronato (ou iduronato) e <i>N</i> -acetilgalactosamina	<i>N</i> -acetilgalactosamina	Sim	Vasos sanguíneos, pulmão, lâmina basal
Heparina	15.000 - 20.000	Glicuronato (ou iduronato) e <i>N</i> -acetilglicosamina	<i>N</i> -acetilglicosamina	Não	Grânulo do mastócito, fígado, pulmão, pele
Condroitin-4-sulfato	10.000 - 30.000	Glicuronato e <i>N</i> -acetilgalactosamina	<i>N</i> -acetilgalactosamina	Sim	Cartilagem, osso, córnea, vasos sanguíneos
Condroitin-6-sulfato	10.000 - 30.000	Glicuronato e <i>N</i> -acetilgalactosamina	IV-acetilgalactosamina	Sim	Cartilagem, geléia de Wharton, vasos sanguíneos
Dermatansulfato	10.000 - 30.000	Glicuronato (ou iduronato) e <i>N</i> -acetilgalactosamina	IV-acetilgalactosamina	Sim	Válvulas cardíacas, pele, vasos sanguíneos

Proteoglicanos

Os proteoglicanos constituem uma família de macromoléculas; cada uma é composta por um eixo protéico ao qual glicosaminoglicanos estão ligados co-valentemente.

Quando GAGs sulfatados formam ligações co-valentes com um eixo protéico, eles formam uma família de macromoléculas denominadas **proteoglicanos**, muitos dos quais ocupam grandes domínios. Estas estruturas grandes assemelham-se a escovas de garrafas, sendo que o eixo protéico seria equivalente ao arame de sustentação e os vários GAGs sulfatados projetam-se de sua superfície, ocupando um espaço tridimensional, como as cerdas da escova (Fig. 4.3).

Os proteoglicanos podem ser de vários tamanhos, variando de cerca de 50.000 dáltons (decorina e betaglicano) a até 3 milhões de dáltons (agrecana). O eixo protéico dos proteoglicanos é produzido no retículo endoplasmático granular (REG),

e os grupos de GAG são ligados co-valentemente à proteína no aparelho de Golgi. A sulfatação também ocorre no aparelho de Golgi, catalisada por sulfotransferases e por **epimerização** (rearranjo dos vários grupos em torno dos átomos de carbono das unidades de açúcar).

Muitos proteoglicanos, especialmente a **agrecana**, uma macromolécula encontrada na cartilagem e no tecido conjuntivo propriamente dito, prendem-se ao ácido hialurônico (ver Fig. 4.3). O modo de ligação envolve uma interação iônica não covalente entre os grupos de açúcar do ácido hialurônico e o eixo protéico da molécula do proteoglicano. Esta ligação é reforçada por pequenas **proteínas de ligação**, que formam enlaces tanto com o eixo protéico da agrecana como com os grupos açúcar do ácido hialurônico. Como o ácido hialurônico pode ter 20 μ m de comprimento, o resultado desta associação é um composto de agrecana, que ocupa um grande volume e pode ter uma massa molecular com até várias centenas de milhões de dáltons. Esta molécula imensa é responsável pelo estado de gel da matriz extracelular e age como uma barreira contra a difusão rápida de depósitos aquosos, como quando se observa o desaparecimento lento de uma bolha aquosa após uma injeção **subdérmica**.

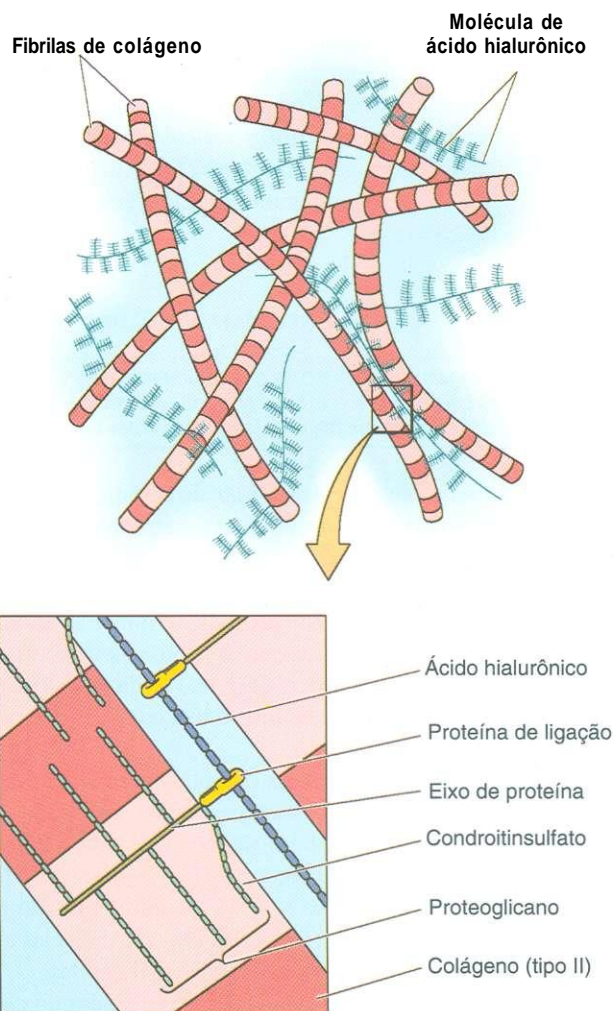


Fig. 4.3 Diagrama esquemático da associação de moléculas de agrecana com fibras de colágeno. Detalhe mostra um aumento maior da molécula de agrecana indicando o eixo de proteína da molécula de proteoglicano à qual os glicosaminoglicanos estão ligados. A proteína do eixo está presa ao ácido hialurônico por proteínas de ligação. (Adaptado de Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Muitas bactérias patogênicas, como o *Staphylococcus aureus*, secretam **hialuronidase**, uma enzima que cinde o ácido hialurônico em numerosos pequenos fragmentos, convertendo, assim, o estado de gel da matriz extracelular em um estado de sol. A consequência desta reação é permitir a difusão rápida das bactérias através dos espaços do tecido conjuntivo.

Funções dos Proteoglicanos

Os proteoglicanos têm numerosas funções. Por ocuparem um grande volume, resistem à compressão e retardam o movimento rápido dos **microorganismos** e de células **metastáticas**. Além disso, em associação com a lâmina basal, formam filtros moleculares com poros de tamanhos variados e com uma distribuição de cargas que selecionam e retardam a passagem de macromoléculas por eles.

Os proteoglicanos também possuem sítios de ligação para algumas moléculas de sinalização, tais como o fator de transformação β . Ao prender estas moléculas sinalizadoras, os proteoglicanos podem impedir seu funcionamento, evitando que as moléculas atinjam seu destino, ou reforçar sua função ao concentrá-las em um local específico.

Alguns proteoglicanos, tais como as **sindecanas**, ao invés de serem liberadas na matriz extracelular, permanecem ligadas à membrana celular. O eixo protéico das sindecanas age como uma proteína transmembrana e prende-se a filamentos de actina do citoesqueleto. Seus componentes extracelulares ligam-se a componentes macromoleculares da matriz extracelular. Além disso, as sindecanas de fibroblastos funcionam como co-receptores, pois prendem o fator de crescimento de fibroblastos e o apresentam aos receptores do fator de crescimento de fibroblastos da membrana celular presentes em sua vizinhança.

Glicoproteínas

As glicoproteínas de adesão celular têm sítios de ligação para vários componentes da matriz extracelular, assim como para moléculas de integrina da membrana celular, que facilitam a ligação das células à matriz extracelular.

A capacidade das células para aderirem a componentes da matriz extracelular é mediada, em grande parte, por **glicoproteínas de adesão celular**. Estas grandes macromoléculas têm vários domínios, pelo menos um dos quais usualmente se liga a proteínas da superfície celular denominadas **integrinas**, uma para fibras de colágeno e outra para proteoglicanos. Desta maneira, as glicoproteínas de adesão prendem os vários componentes dos tecidos uns aos outros. Os principais tipos de proteínas são a fibronectina, laminina, entactina, tenascina, condronectina e osteonectina.

A **fibronectina** é um grande dímero composto por duas subunidades peptídicas semelhantes, cada uma com cerca de 220.000 daltons, ligadas uma à outra por suas extremidades carboxila através de ligações sulfato. Cada braço desta macromolécula em forma de V tem sítios de ligação para vários componentes extracelulares (p.ex., eolágeno, heparina, heparansulfato e ácido hialurônico) e para as integrinas da membrana celular. A região da fibronectina, específica para a adesão à membrana celular, tem uma sequência com três resíduos, arginina, glicina e aspartato, denominados **seqüência RGD**. Esta seqüência de aminoácidos é característica do sítio de ligação da integrina em muitas glicoproteínas de adesão. Apesar de a fibronectina ser produzida principalmente pelas células do tecido conjuntivo denominadas **fibroblastos**, ela também está presente no sangue como a **fibronectina do plasma**. Além disso, ela pode ligar-se temporariamente à membrana plasmática constituindo a **fibronectina da superfície celular**. A fibronectina assinala as vias migratórias para células embrionárias, de modo que as células migrantes do organismo em desenvolvimento possam chegar a seu destino.

A **laminina** é uma glicoproteína muito grande (950.000 daltons), constituída por três grandes cadeias polipeptídicas, A, B₁ e B₂. As cadeias B enrolam-se em torno da cadeia A formando um padrão em cruz com uma cadeia longa e três curtas. Estas três cadeias são mantidas em suas posições por enlaces dissulfeto. A localização da laminina está quase estritamente limitada à lâmina basal; por isso, esta glicoproteína tem sítios de ligação para o heparansulfato, eolágeno tipo IV, entactina e membrana celular.

A **entactina**, uma glicoproteína sulfatada, liga-se à molécula de laminina no ponto em que os três braços curtos desta molécula encontram-se uns com os outros. A entactina também se liga ao eolágeno tipo IV facilitando, desta maneira, a ligação da laminina à malha de eolágeno.

A **tenascina** é uma grande glicoproteína constituída por seis cadeias polipeptídicas unidas por enlaces dissulfeto. Esta macromolécula, que se assemelha a um inseto cujas seis pernas projetam-se radialmente de um corpo central, tem sítios de ligação para os proteoglicanos transmembrana, sindecanas, e para a fibronectina. A distribuição da tenascina geralmente está li-

mitada ao tecido embrionário, em que marca as vias migratórias para células específicas.

A **condronectina** e a **osteonectina** são semelhantes à fibronectina. A primeira tem sítios de ligação para eolágeno tipo II, condroitinsulfato, ácido hialurônico e integrinas de condroblastos e condrócitos. A osteonectina possui domínios para eolágeno tipo I, proteoglicanos e integrinas de osteoblastos e osteócitos. Além disso, ela pode facilitar a ligação dos cristais de cálcio-hidroxiapatita ao eolágeno tipo I do osso.

FIBRAS

As fibras de eolágeno e elásticas, as duas principais proteínas fibrosas do tecido conjuntivo, têm propriedades bioquímicas e mecânicas distintas, em consequência de suas características estruturais.

As fibras da matriz extracelular dão força tênsil e elasticidade a esta substância. Os histologistas clássicos descreveram três tipos de fibras com base em sua morfologia e reatividade com corantes histológicos: **colágenas, reticulares e elásticas** (ver Fig. 4.2). Apesar de, hoje em dia, saber-se que as fibras reticulares são, na realidade, um tipo de fibras de eolágeno, muitos histologistas mantêm o termo *fibras reticulares* não somente por razões histológicas, mas também por conveniência ao descreverem órgãos que possuem grandes quantidades deste tipo particular de colágeno.

Fibras de Colágeno: Estrutura e Função

As fibras de colágeno são compostas por subunidades de tropocolágeno cuja cadeia a das seqüências de aminoácidos permite a classificação do colágeno em pelo menos 15 diferentes tipos de fibras.

A capacidade da matriz extracelular de resistir a forças de compressão lhe é dada pela presença da matriz hidratada formada por GAGs e proteoglicanos. A resistência às forças tênsis é dada pelas fibras de **colágeno**, uma proteína resistente, firme e inelástica. Esta família de proteínas é muito abundante constituindo cerca de 20% de todas as proteínas do corpo. O colágeno forma uma fibra flexível (Fig. 4.4) cuja força tênsil é maior do que a de um fio de aço inoxidável com um diâmetro comparável.

Os grandes agregados de fibras de colágeno aparecem, no indivíduo vivo, com uma cor branca brilhante; por isso, os feixes de fibras de colágeno também são chamados *fibras brancas*. Geralmente, as fibras de colágeno do tecido conjuntivo têm um diâmetro menor que 10 µm, e são incolores quando não coradas. Quando coradas com hematoxilina e eosina, elas aparecem como feixes de fibras róseas, longas e ondeadas.

Nas micrografias eletrônicas, as fibras de colágeno coradas com metais pesados mostram estrias transversais a intervalos regulares de 67 nm, uma propriedade característica destas fibras. Estas fibras são formadas por agregados paralelos de fibrilas mais finas com 10 a 300 nm de diâmetro (Fig. 4.5). Estas fibrilas são formadas por subunidades ainda menores, as **moléculas de tropocolágeno**, cada uma

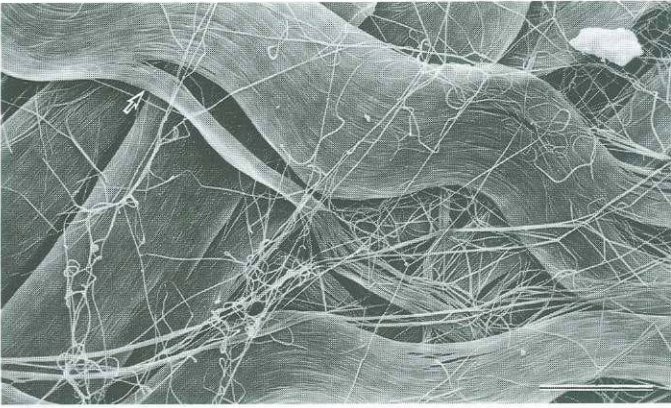


Fig. 4.4 Micrografia eletrônica de varredura de feixes de fibras de colágeno do epineuro do nervo ciático de rato. O feixe de colágeno é composto por feixes de fibras mais delgadas (2.034X). (De Ushiki T, Ide C: Three-dimensional organization of the collagen fibrils in the rat sciatic nerve as revealed by transmission and scanning electron microscopy. Cell Tissue Res 260:175-184, 1990. Copyright Springer-Verlag.)

com cerca de 280 nm de comprimento e 1,5 nm de diâmetro. Individualmente, as moléculas de tropocolágeno são constituídas por três cadeias polipeptídicas, denominadas cadeias α , enroladas uma em torno da outra em uma configuração de tripla hélice.

Cada cadeia α possui cerca de 1.000 resíduos de aminoácidos. Cada terceiro aminoácido é uma glicina, e a maioria dos aminoácidos restantes é composta por prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina. Acredita-se que a glicina, por causa de seu pequeno tamanho, permite a íntima associação das três cadeias α ; as pontes de hidrogênio da hidroxiprolina mantêm unidas as três cadeias α ; e a hidroxilisina permite a formação de fibrilas ligando as moléculas de colágeno uma à outra.

Apesar de serem conhecidos pelo menos 15 tipos diferentes de colágeno, em função da sequência de aminoácidos de suas cadeias α , somente seis delas são de interesse para este livro. Cada cadeia α é codificada por um ácido ribonucléico mensagei-

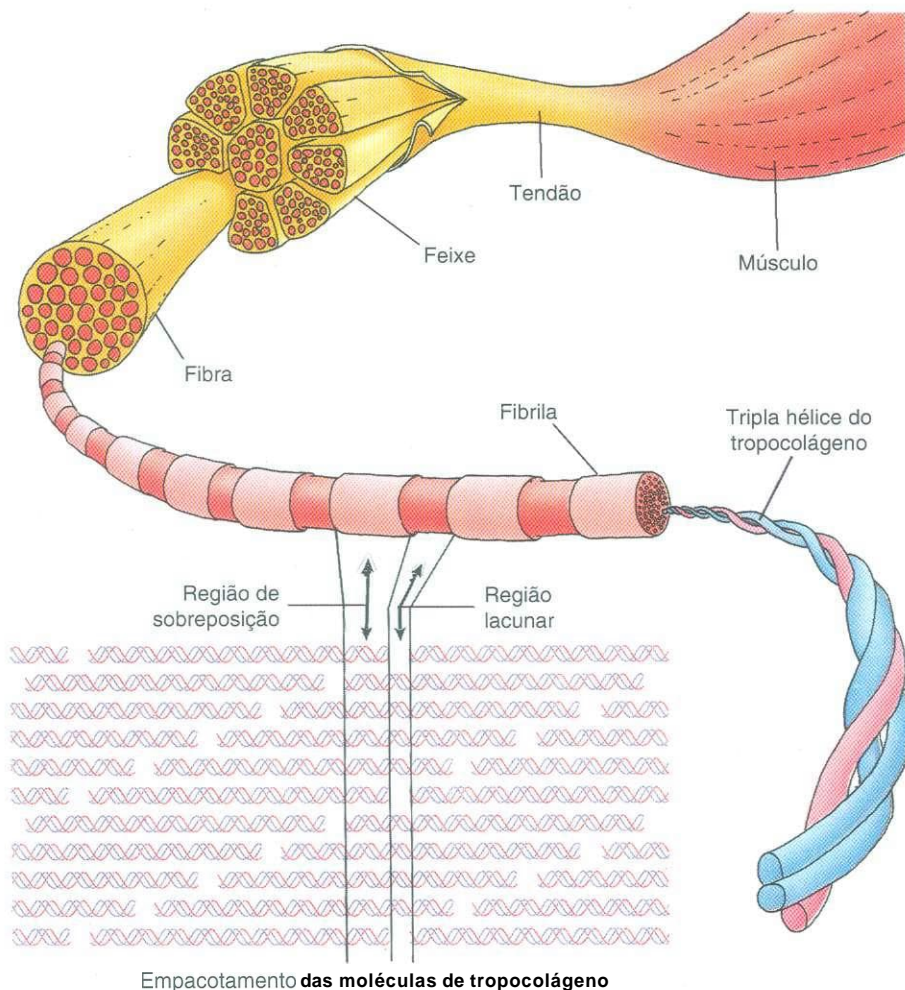


Fig. 4.5 Representação esquemática dos componentes de uma fibra de colágeno. A disposição ordenada das moléculas de tropocolágeno dá origem às regiões lacunares e de sobreposição, responsáveis pelas estrias transversais de 67 nm do colágeno do tipo I.

QUADRO 4.2 Principais Tipos e Características do Colágeno

TIPO MOLECULAR	FÓRMULA MOLECULAR	CÉLULAS SINTETIZADORAS	FUNÇÃO	LOCALIZAÇÃO NO CORPO
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	Fibroblasto, osteoblasto, odontoblasto, cementoblasto	Resiste à tensão	Derme, tendão, ligamentos, cápsulas de órgãos, osso, dentina, cimento
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Condroblastos	Resiste à pressão	Cartilagem hialina, cartilagem elástica
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibroblasto, célula reticular, célula do músculo liso, hepatócito	Forma o esqueleto estrutural do baço, fígado, nodos linfáticos, músculo liso, tecido adiposo	Sistema linfático, baço, fígado, sistema cardiovascular, pulmão, pele
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	Células epiteliais, células musculares, células de Schwann	Forma a rede da lâmina densa da lâmina basal a fim de dar sustentação e fazer filtração	Lâmina basal
V	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	Fibroblastos, células mesenquimatosas	Associado com o colágeno do tipo I, também com a substância fundamental da placenta	Derme, tendão, ligamentos, cápsulas de órgãos, osso, cimento, placenta
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	Células da epiderme	Forma fibrilas de ancoragem que prendem a lâmina densa à lâmina reticular subjacente	Junção da epiderme com a derme

ro (mRNA) distinto. Estes diferentes tipos de colágeno localizam-se em regiões específicas do corpo, onde desempenham várias funções (Quadro 4.2).

- **Colágeno tipo I**, o tipo mais comum, forma fibras espessas e está presente no tecido conjuntivo propriamente dito, osso, dentina e cimento (Fig. 4.6).
- **Colágeno tipo II** forma fibras delgadas e é encontrado quase exclusivamente na matriz das cartilagens hialina e elástica.
- **Colágeno tipo III** também chamado de **fibra reticular**, pois acreditava-se que fosse diferente do colágeno. Sabe-se, hoje em dia, que a fibra reticular é um tipo de colágeno que se torna altamente glicosilado e forma fibras delgadas com 0,5 a 2,0 μm de diâmetro. Por causa de sua rica cobertura com grupos açúcar, as fibras de colágeno tipo **III** coram-se preferencialmente com sais de prata ou com a reação ácido periódico-Schiff (PAS).
- **Colágeno tipo IV** não forma fibras e não apresenta a periodicidade de 67 nm. Em vez disso, ele forma uma rede emaranhada de moléculas de **procolágeno** formando um tapete de sustentação da lâmina basal.
- **Colágeno tipo V** forma fibras delgadas, apresenta periodicidade de 67 nm e é associado com o colágeno tipo **I**.

- **Colágeno tipo VII** forma fibrilas muito delicadas, denominadas **fibrilas de ancoragem**, que prendem a lâmina basal aos feixes subjacentes de colágeno do tipo **I** e do tipo **III**.

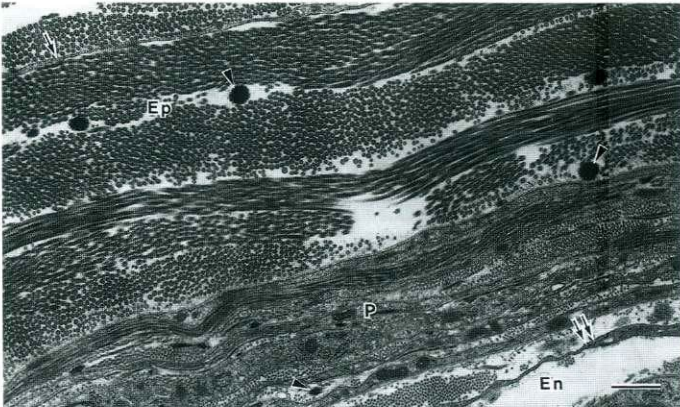


Fig. 4.6 Micrografia eletrônica de fibras de colágeno do perineuro do nervo ciático de rato. Ep, epineuro; En, endoneuro; P, perineuro (22.463 \times). (De Ushiki T, Ide C: Three-dimensional organization of the collagen fibrils in the rat sciatic nerve, as revealed by transmission and scanning electron microscopy. Cell Tissue Res 260:175-184, 1990. Copyright Springer-Verlag.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

No fim de uma cirurgia, as superfícies cortadas da pele são suturadas cuidadosamente; em geral, uma semana mais tarde, as suturas são removidas. Neste ponto, a força tênsil da derme é somente de aproximadamente 10% de uma pele normal. Nas próximas 4 semanas, a força tênsil aumenta para cerca de 80% do normal, mas, em muitos casos, ela nunca chega a 100%. A fraqueza inicial é atribuída à formação de colágeno tipo III durante a cicatrização inicial, enquanto a melhoria posterior da força tênsil é causada pela maturação da cicatriz, quando o colágeno tipo III é substituído por colágeno tipo I.

Alguns indivíduos, especialmente negros, são predispostos a um acúmulo excessivo de colágeno, durante a cicatrização. Nestes pacientes, a cicatriz cresce formando uma saliência denominada **quelóide**.

Síntese de Colágeno

A síntese do colágeno se dá no retículo endoplasmático granular como cadeias de pré-procolágeno individuais (cadeias α).

A síntese de colágeno se dá no REG como cadeias individuais de **pré-procolágeno** (Fig. 4.7), que são cadeias a que possuem seqüências adicionais de aminoácidos, denominadas **propeptídios**, tanto na extremidade amino como na extremidade carboxila. Enquanto a molécula de pré-procolágeno está sendo sintetizada, ela penetra na cisterna do REG, onde é modificada. Primeiro, é removida a seqüência do sinal, que dirige a molécula para penetrar no REG; depois, alguns dos resíduos prolina e lisina são **hidroxilados** (por meio das enzimas peptidil prolina hidroxilase e peptidil lisina hidroxilase), através de um processo denominado modificação pós-tradução, formando **hidroxiprolina** e **hidroxilisina**, respectivamente. A seguir, **hidroxilisinas** selecionadas são glicosiladas pela adição de glicose e galactose.

Três moléculas de pré-procolágeno alinham-se uma com a outra e unem-se formando uma configuração helicoidal compacta denominada **molécula de procolágeno**. Acredita-se que a precisão deste alinhamento é obtida pelos propeptídios. Como estes propeptídios não se enrolam um em torno do outro, a molécula de procolágeno assemelha-se a uma corda enrolada de modo compacto e com extremidades **puídas**. Aparentemente, os propeptídios têm a função adicional de manter solúveis as moléculas de procolágeno, desta maneira impedindo sua agregação espontânea em fibras de colágeno dentro da célula.

As moléculas de procolágeno deixam o REG através de vesículas de transferência que as transportam para o aparelho de Golgi, onde passam por outras alterações com a adição de oligossacarídeos. As moléculas de procolágeno modificadas são empacotadas na rede *trans* do Golgi e são imediatamente transportadas para fora da célula.

Quando o procolágeno vai para o ambiente extracelular, enzimas proteolíticas, **procolágeno peptidases**, cindem os pro-

peptídios (removendo as extremidades puídas) de ambas as extremidades, amino e carboxila (ver Fig. 4.7). A molécula recém formada é mais curta (280 nm de comprimento) e é denominada **tropocolágeno (a molécula do colágeno)**. As moléculas de tropocolágeno agregam-se espontaneamente (ver Fig. 4.7), com uma direção específica cabeça-cauda e com uma disposição escalonada regular, formando fibrilas que mostram um bandejamento de 67 nm representativo dos colágenos tipos I, II, III, V e VII (ver Fig. 4.5). A formação e manutenção da estrutura fibrilar é reforçada por enlaces co-

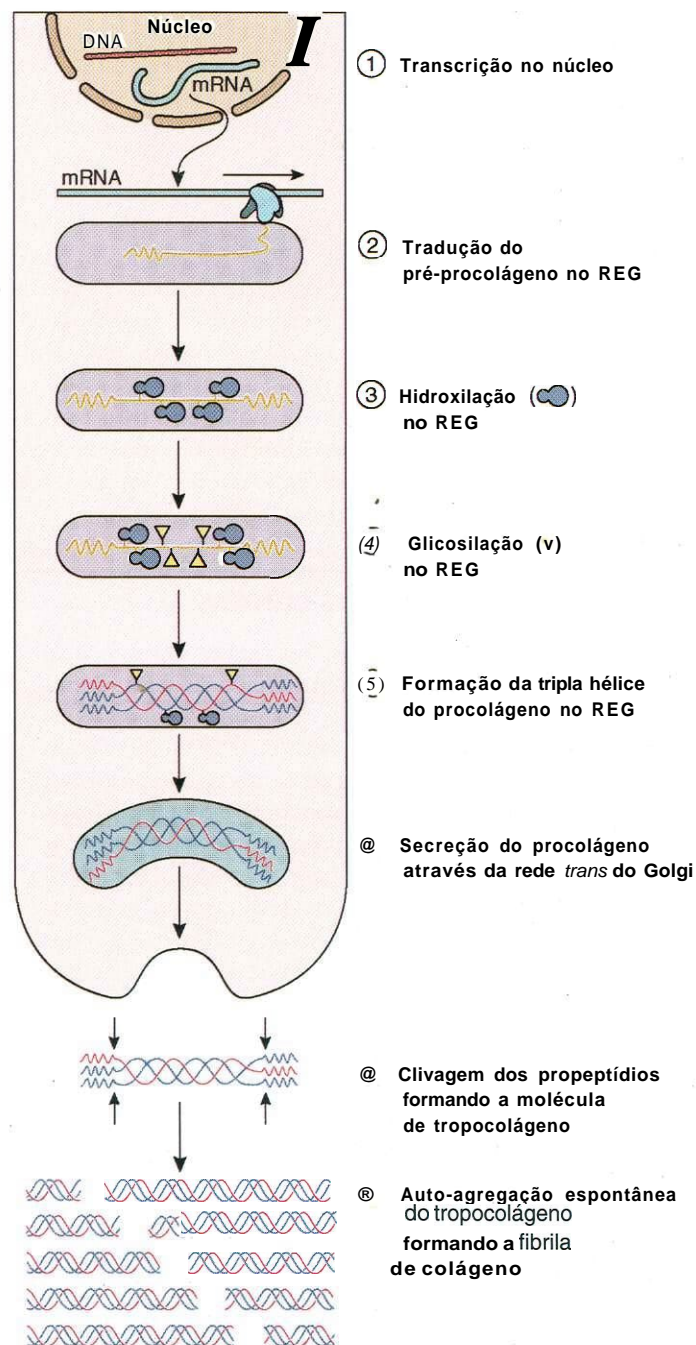


Fig. 4.7 Desenho esquemático da seqüência de eventos na síntese de colágeno do tipo I.

valentes formados entre os resíduos lisina e hidroxilisina das moléculas de tropocolágeno vizinhas.

Enquanto as moléculas de tropocolágeno associam-se formando um conjunto tridimensional, os espaços entre as cabeças e caudas de moléculas sucessivas de uma única fileira alinham-se como **regiões lacunares** (a cada 67 nm), não nas fileiras adjacentes, mas nas fileiras vizinhas (ver Figs 4.5 e 4.7). Do mesmo modo, a superposição de cabeças e caudas em fileiras vizinhas está em concordância perfeita formando as **regiões de sobreposição**. Os metais pesados usados como corantes na microscopia eletrônica depositam-se preferencialmente nas regiões lacunares. Conseqüentemente, quando visto ao microscópio eletrônico, o colágeno apresenta estrias escuras e claras que se alternam; as estrias escuras representam as regiões lacunares preenchidas com metal pesado, e as estrias claras representam as regiões de sobreposição, nas quais o metal não pode ser depositado (ver Fig. 4.6).

O alinhamento das fibrilas de colágeno e dos feixes de fibras é determinado pelas células que os sintetizam. O procolágeno é liberado em dobras e sulcos do plasmalema, que agem como moldes e dispõem as fibrilas em formação na direção correta. A orientação das fibrilas é ainda mais reforçada quando as células puxam as fibrilas e, fisicamente, as tracionam para se ajustarem ao padrão necessário.

A estrutura fibrilar está ausente do **colágeno tipo IV** porque os propeptídios não são removidos da molécula do procolágeno. Estas moléculas de procolágeno unem-se em dímeros, que, então, formam uma malha semelhante ao feltro.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **hidroxilação** dos resíduos prolina requer a presença de **vitamina C**. Nos indivíduos com deficiência desta vitamina, as cadeias α das moléculas de tropocolágeno são incapazes de formar **hélices** estáveis, e as moléculas de tropocolágeno são incapazes de se agregar em fibrilas. Esta condição, denominada **escorbuto**, afeta primeiro os tecidos **conjuntivos** com alta renovação do colágeno, tais como o ligamento periodontal e a gengiva (Fig. 4.8). Como estas duas estruturas são responsáveis pela manutenção dos dentes nos alvéolos dentários, os sintomas do escorbuto incluem sangramento **gengival** e dentes frouxos. Quando a deficiência de vitamina C é prolongada, outros locais também são afetados. Estes sintomas podem ser aliviados pela ingestão de alimentos ricos em vitamina C.

A deficiência da enzima **lisil-hidroxilase**, um distúrbio genético denominado **síndrome de Ehlers-Danlos**, é causada por ligações transversais anormais entre as moléculas de tropocolágeno. Os indivíduos afetados por esta condição anômala possuem fibras de colágeno anormais, que levam a articulações **hipermóveis** e pele hiperextensível. Em muitos casos, a pele de pacientes afetados traumatiza-se com facilidade e o paciente está sujeito ao deslocamento das articulações afetadas.

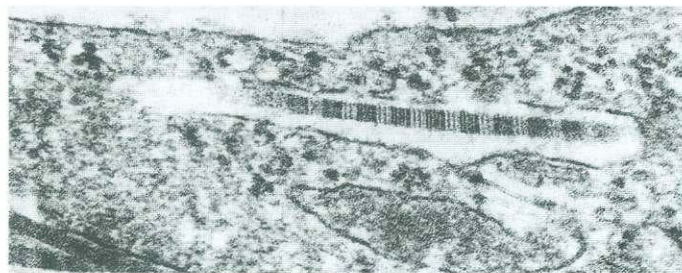


Fig. 4.8 Degradação do colágeno tipo I por fibroblastos. (De Ten Cate AR: Oral Histology: Development, Structure, and Function. 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1994.)

Fibras Elásticas

Diferentemente do colágeno, as fibras elásticas são altamente adaptáveis e podem ser distendidas, sem se romperem, em até uma vez e meia seu comprimento de repouso. Quando a força deixa de ser aplicada, as fibras elásticas retornam a seu comprimento de repouso.

A elasticidade do tecido conjuntivo é causada, em grande parte, pela presença das **fibras elásticas** na matriz extracelular (Figs. 4.9 e 4.10; ver Fig. 4.2). Usualmente, no tecido conjuntivo frouxo, estas fibras são delgadas, longas, e ramificadas, mas podem formar feixes mais grosseiros e lâminas fenestradas. Estes feixes são encontrados no ligamento amarelo da CO-

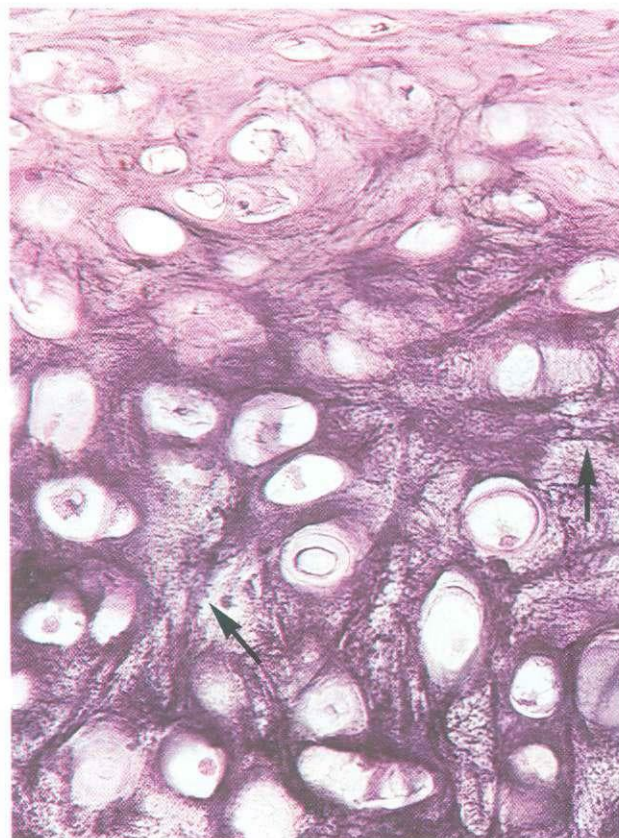


Fig. 4.9 Notar a presença de fibras elásticas (*setas*) na matriz nesta fotomicrografia de cartilagem elástica (270X).

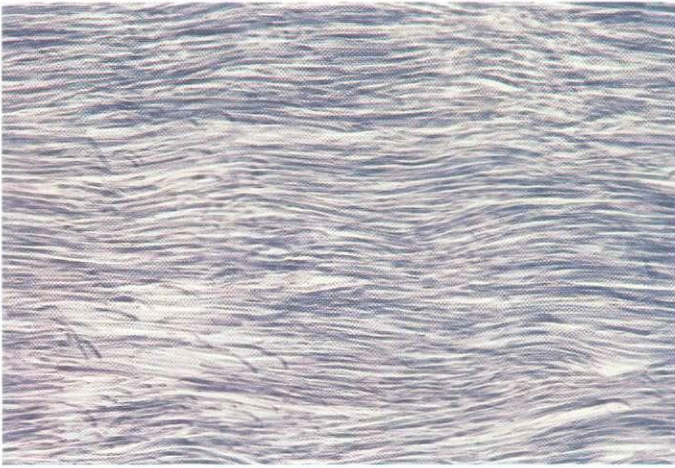


Fig. 4.10 Tecido conjuntivo elástico denso regular. Notar que as fibras elásticas são curtas e estão dispostas paralelamente uma em relação à outra.

luna vertebral, enquanto lâminas concêntricas ocorrem nas paredes dos maiores vasos sanguíneos.

As fibras elásticas são produzidas por fibroblastos do tecido conjuntivo e por células de músculo liso dos vasos sanguíneos. Elas são compostas por **elastina**, uma proteína rica em glicina, lisina, valina e prolina, mas que não possui hidroxilisina. As cadeias de elastina são mantidas unidas, de tal modo que quatro moléculas de Usina, cada uma pertencendo a uma cadeia de elastina diferente, formam enlaces **co-valentes**, uma com a outra, formando **ligações transversais de desmosina**. Estes resíduos de desmosina são altamente deformáveis e dão às fibras elásticas um alto grau de elasticidade, de modo que estas fibras podem ser **distendidas** a cerca de 150% de seu comprimento em repouso, antes de se romperem. Depois de serem distendidas, as fibras elásticas retornam a seu comprimento de repouso.

O eixo central das fibras elásticas é composto por elastina e envolvido por uma bainha de **microfibrilas**; cada microfibrila tem cerca de 10 nm de diâmetro e é composta pela **glicoproteína fibrilina** (Fig. 4.11). Durante a formação das fibras elásticas, as microfibrilas são produzidas primeiro e a elastina é depositada no espaço circundado pelas microfibrilas (Fig. 4.12).

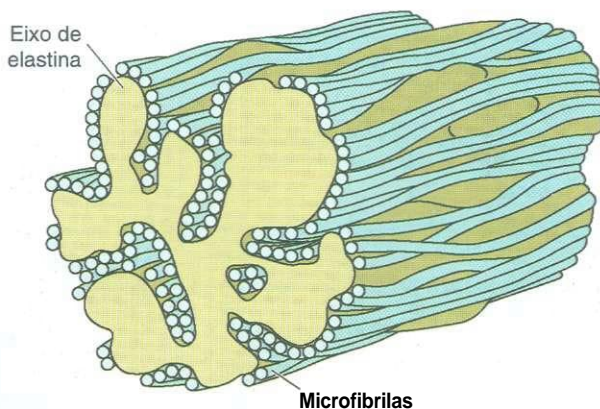


Fig. 4.11 Desenho esquemático da fibra elástica. Microfibrilas envolvem a elastina amorfa.

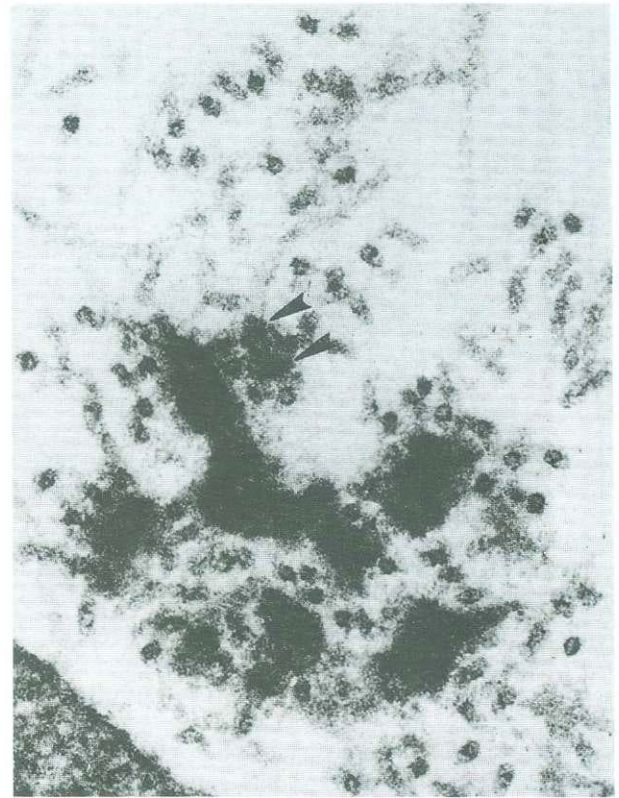


Fig. 4.12 Micrografia eletrônica do desenvolvimento da fibra elástica. Notar a presença de microfibrilas envolvendo a matriz amorfa de elastina (*cabecinhas de seta*). (De Fukuda Y, Ferrans VJ, Crystal RG: Development of elastic fibers of nuchal ligament, aorta, and lung of fetal and postnatal sheep: An ultrastructural and electron microscopic immunohistochemical study. Am J Anat 170:597-629, 1984. Copyright 1984. Reimpressão com permissão de Wiley-Liss, Inc., uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A integridade das fibras elásticas depende da presença das microfibrilas. Os pacientes com a **síndrome de Marfan** têm um defeito no gene do cromossomo 15 que codifica a fibrilina; por isso, suas fibras elásticas não se desenvolvem de um modo normal. As pessoas gravemente afetadas por esta condição são predispostas para a rotura fatal da aorta.

MEMBRANA BASAL

A **membrana basal** vista ao microscópio óptico aparece ao microscópio eletrônico como sendo composta por uma lâmina basal e por uma lâmina reticular.

A interface entre o epitélio e o tecido conjuntivo é ocupada por uma região estreita, acelular, a **membrana basal**, que se cora bem pela reação do PAS e por outros corantes biológicos que detectam GAGs. Uma estrutura semelhante à membrana basal, a **lâmina externa**, envolve as células dos músculos liso e esquelético, **adipócitos** e células de Schwann.

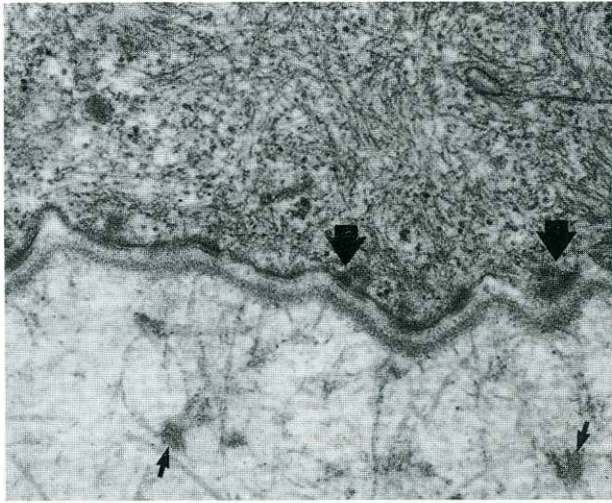


Fig. 4.13 Micrografia eletrônica da lâmina basal da córnea humana. Notar os hemidesmossomos (*setas grandes*) e as placas de ancoragem entre as fibrilas de ancoragem (*setas pequenas*) (50.000X). (De Albert D, Jakobiec FA: Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

A membrana basal, visível ao microscópio óptico, é melhor definida pela microscopia eletrônica na qual apresenta dois constituintes: a **lâmina basal**, elaborada por células epiteliais, e a **lâmina reticular**, produzida por células do tecido conjuntivo (Fig. 4.13).

Lâmina Basal

A lâmina basal, produzida pelo epitélio, é composta pela lâmina lúcida e pela lâmina reticular.

Micrografias eletrônicas da **lâmina basal** mostram que esta é constituída por duas regiões: a lâmina lúcida, elétron-transparente, com 50 nm de espessura, situada logo abaixo do epitélio, e a lâmina densa, elétron-densa com 50 nm de espessura (Figs. 4.13 a 4.15).

A **lâmina lúcida** é constituída principalmente pelas glicoproteínas extracelulares laminina e entactina, assim como por **integrinas** e **distroglicanos**, que são receptores transmembrana de laminina (ambos discutidos mais adiante), que se projetam da membrana da célula epitelial na lâmina basal.

A **lâmina densa** é constituída por uma rede de colágeno tipo IV, revestida tanto no lado da lâmina lúcida, como da lâmina reticular, pelo proteoglicano **perlacano**. As cadeias laterais de **heparansulfato**, que se projetam do eixo proteico do perlacano, formam um **poliânion**. O lado da lâmina reticular da lâmina densa também possui **fibronectina**.

A laminina tem domínios que se ligam ao colágeno tipo IV, ao heparansulfato e a integrinas e distroglicanos da membrana celular epitelial, ancorando, desta maneira a célula epitelial à lâmina basal. Esta parece estar bem ancorada à lâmina reticular por meio de várias substâncias, incluindo a fibronectina, fibrilas de ancoragem (colágeno tipo VII) e microfibrilas (fibrilina), todas produzidas por fibroblastos do tecido conjuntivo (Fig. 4.16).

A lâmina basal funciona como um filtro molecular e como um suporte firme, flexível do epitélio, situado acima dela. A filtragem é causada não somente pelo colágeno tipo IV, cuja rede de fibras entrelaçadas forma um filtro físico com poros com um tamanho específico, mas também pelas cargas negativas do heparansulfato, seu constituinte, que restringe preferencialmente a passagem de moléculas com carga negativa. Uma função adicional da lâmina basal é a de dirigir a migração de células ao longo de sua superfície, como ocorre na reepitelização durante a cicatrização de feridas, ou no restabelecimento das junções mioneurais durante a regeneração de nervos motores.

Lâmina Reticular

A lâmina reticular origina-se do componente de tecido conjuntivo e é responsável pela fixação da lâmina densa ao tecido conjuntivo subjacente.

A **lâmina reticular** (ver Figs. 4.13, 4.14 e 4.16), uma região com espessura variável, é fabricada por fibroblastos e é constituída

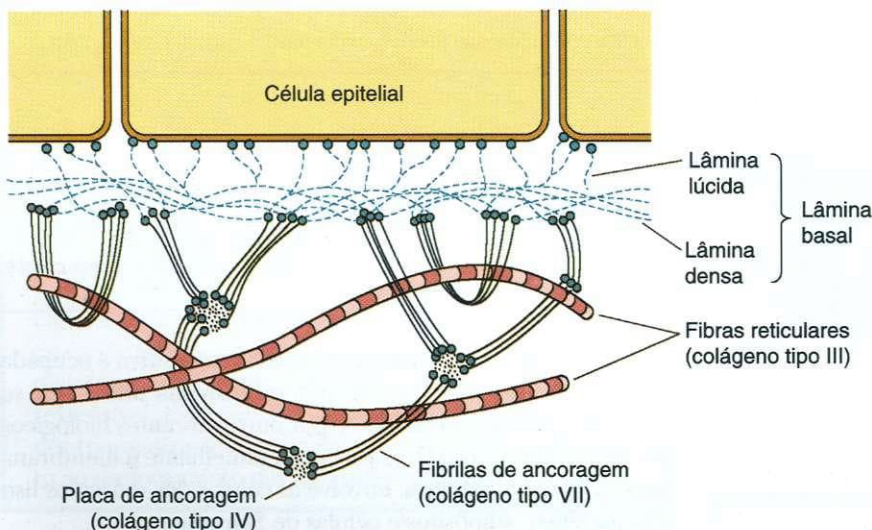


Fig. 4.14 Desenho esquemático da lâmina basal e da lâmina reticular. (Adaptado de Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 12th ed. New York, Chapman and Hall, 1994.)

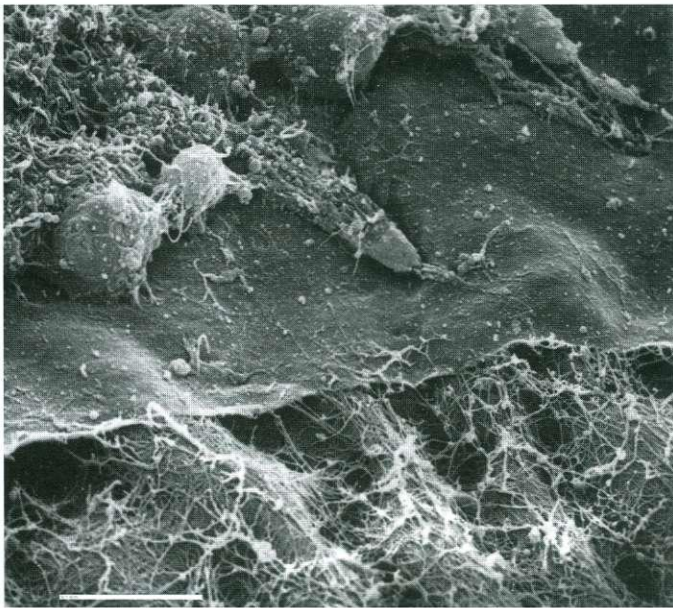


Fig. 4.15 Esta imagem é da córnea de um embrião de pinto de 6 dias da qual foi removida uma parte do epitélio para expor as células epiteliais sobre a membrana basal subjacente. A membrana foi removida parcialmente mostrando o estroma primário da córnea subjacente composto por fibrilas de colágeno com um arranjo ortogonal. A barra branca na esquerda inferior indica 10 μm . (© Robert L. Trelstad.)

da por colágeno dos tipos I e III. Ela é a interface entre a lâmina basal e o tecido conjuntivo subjacente, e sua espessura varia com a quantidade das forças de fricção a que está submetido o epitélio superposto. Assim, ela é bastante espessa na pele e muito delgada abaixo do revestimento epitelial dos alvéolos pulmonares.

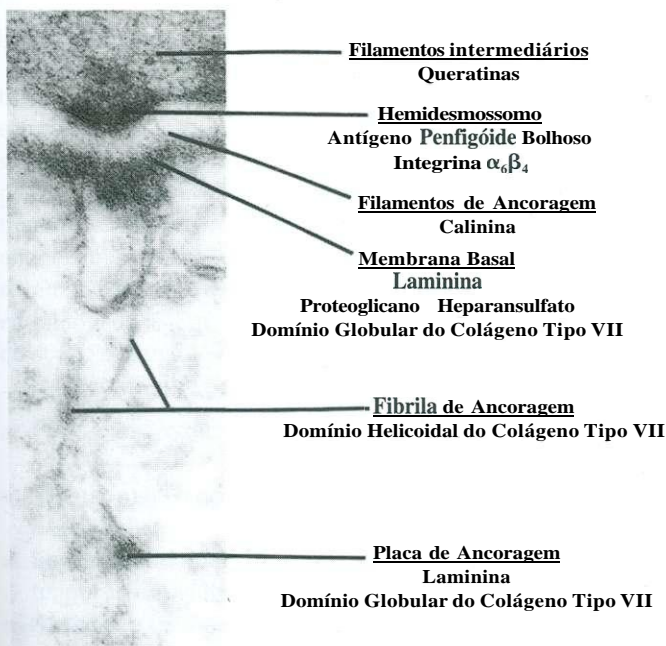


Fig. 4.16 Micrografia eletrônica da lâmina basal do epitélio da córnea (165.000X). (De Albert D. Jakobiec FA: Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences. Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

As fibras de colágeno dos tipos I e III do tecido conjuntivo fazem alças dentro da lâmina reticular, onde interagem com as microfibrilas e com as fibrilas de ancoragem da lâmina reticular estando a elas ligadas. Além disso, os grupos básicos das fibras de colágeno formam pontes com os grupos ácidos dos GAGs da lâmina densa. Acrescente-se que os domínios de ligação do colágeno e os domínios dos GAGs da fibronectina auxiliam ainda mais a ancoragem da lâmina basal à lâmina reticular. Assim, a bainha epitelial está ligada ao tecido conjuntivo subjacente por estas interfaces acelulares elásticas, a lâmina basal e a lâmina reticular.

INTEGRINAS E DISTROGLICANOS

As integrinas e os distroglicanos são glicoproteínas transmembrana que agem como receptores da laminina, assim como organizadores da formação da lâmina basal.

As **integrinas** são proteínas transmembrana semelhantes aos receptores da membrana celular que formam ligações com ligantes. Entretanto, diferentemente dos receptores, suas regiões citoplasmáticas estão ligadas ao citoesqueleto, e seus ligantes não são moléculas sinalizadoras, mas membros estruturais da matriz extracelular, tais como o colágeno, laminina e fibronectina. Além disso, a associação entre a integrina e seu ligante é muito mais fraca do que a existente entre um receptor e seu ligante. As **integrinas** são muito mais numerosas do que receptores, compensando, desta maneira, a fraqueza das ligações e também permitindo a migração de células ao longo da superfície da matriz extracelular.

As **integrinas** são heterodímeros (~250.000 daltons) compostas por cadeias α e β de glicoproteínas, cujas extremidades carboxila estão ligadas à talina e à α -actinina do citoesqueleto. Suas extremidades amino possuem sítios de ligação para macromoléculas da matriz extracelular (ver Cap. 2, Fig. 2.32). Como as **integrinas** ligam o citoesqueleto à matriz extracelular, elas também são denominadas **ligadoras transmembrana**. A cadeia α da molécula da integrina prende Ca^{2+} e Mg^{2+} , cátions divalentes necessários para a manutenção da ligação correta com o ligante.

Muitas **integrinas** diferem em sua especificidade para o ligante, distribuição celular e função. Algumas são chamadas **receptores** para seus ligantes (p.ex., receptor da laminina, receptor da fibronectina). As células são capazes de modular a afinidade de seu receptor para com o ligante regulando a disponibilidade de cátions divalentes, modificando a conformação da integrina, ou ainda alterando a afinidade da integrina para com seu ligante. Desta maneira, as células não ficam fixas a uma determinada posição, pois as **integrinas** ligam-se a macromoléculas da matriz extracelular, mas podem liberar suas ligações integrina-ligante e afastarem-se daquele local determinado.

Além de seus papéis na adesão, as **integrinas** atuam transduzindo sinais bioquímicos em eventos intracelulares através da ativação da cascata do segundo sistema mensageiro. A versatilidade das **integrinas** na transdução bioquímica é evidenciada por sua capacidade de estimular diversas vias de sinaliza-

QUADRO 5.1 Classificação dos Epitélios

TIPO	FORMA DAS CÉLULAS SUPERFICIAIS	EXEMPLOS DE LOCALIZAÇÕES	FUNÇÕES
Simples			
Pavimentoso simples	Achatada	<i>Revestimento:</i> alvéolos pulmonares, alça de Henle, camada parietal da cápsula de Bowman, ouvido interno e médio, vasos sanguíneos e linfáticos, cavidades pleural e peritoneal	Membrana limitante, transporte de fluidos, trocas gasosas, lubrificação, redução da fricção (auxiliando a movimentação das vísceras), membrana de revestimento
Cubóide simples	Cubóide	Dutos de muitas glândulas, revestimento do ovário, forma os túbulos renais	Secreção, absorção, proteção
Colunar simples	Colunar	<i>Revestimento:</i> ovidutos, dutos eferentes do testículo, útero, pequenos brônquios, grande parte do trato digestivo, vesícula biliar, e grandes dutos de algumas glândulas	Transporte, absorção, secreção, proteção
Pseudoestratificado	Todas as células em contato com a lâmina basal, mas nem todas chegam à superfície do epitélio; as células da superfície são colunares	<i>Revestimento:</i> maior parte da traquéia, brônquios primários, epidídimo e ducto deferente, tuba auditiva, parte da cavidade timpânica, cavidade nasal, saco lacrimal, uretra masculina, grandes dutos excretórios	Secreção, absorção, lubrificação, proteção, transporte
Estratificado			
Pavimentoso estratificado (não-queratinizado)	Achatadas (nucleadas)	<i>Revestimento:</i> boca, epiglote, esôfago, falsas cordas vocais, vagina	Proteção, secreção
Pavimentoso estratificado (queratinizado)	Achatadas (anucleadas)	Epiderme da pele	Proteção
Cubóide estratificado	Cubóide	<i>Revestimento:</i> dutos das glândulas sudoríparas	Absorção, secreção
Colunar estratificado	Colunar	Conjuntiva do olho, alguns grandes dutos excretórios, partes da uretra masculina	Secreção, absorção, proteção
De transição	Em forma de cúpula (em repouso), achatadas (distendidas)	<i>Revestimento:</i> trato urinário dos cálices renais até a uretra	Proteção, distensível

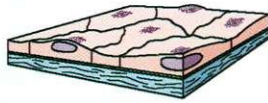
Epitélio Pavirmentoso Simples

O epitélio pavimentoso simples é formado por uma única camada de células achatadas.

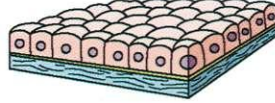
O **epitélio pavimentoso simples** é composto por uma única camada de células poligonais, delgadas, ou de perfil baixo, firmemente aderidas. Quando vista pela superfície,

a lâmina epitelial assemelha-se a um assoalho de cerâmica, cada célula contendo um núcleo saliente, central (Fig. 5.2A). Entretanto, em corte transversal somente algumas células mostram um núcleo porque, com frequência, o plano do corte não atinge o núcleo. Epitélios pavimentosos simples revestem os alvéolos pulmonares, compõem a alça de Henle e a camada parietal da cápsula de Bowman do rim, e formam o revestimento endotelial dos vasos sanguíneos

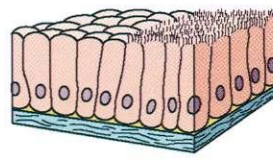
Simples



Pavimentoso

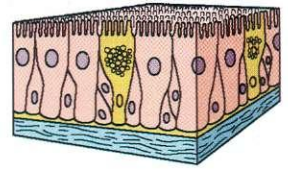


Cubóide



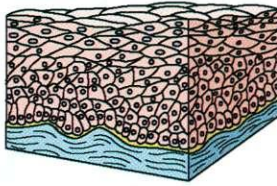
Colunar

Pseudoestratificado

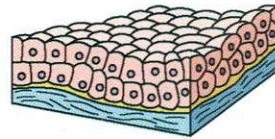


Colunar pseudoestratificado

Estratificado

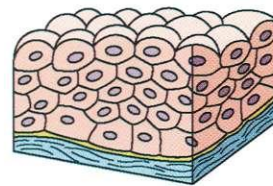


Pavimentoso não-queratinizado

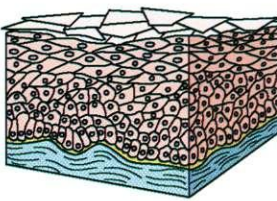


Cubóide

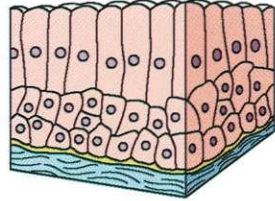
De transição



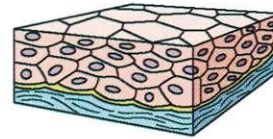
De transição (em repouso)



Queratinizado



Colunar



De transição (distendido)

Fig. 5.1 Tipos de epitélios.

e linfáticos, assim como o mesotélio das cavidades pleural e peritoneal.

Epitélio Cubóide Simples

O epitélio cubóide simples é composto por uma única camada de células com forma semelhante a um sólido hexagonal truncado.

Uma única camada de células poligonais constitui o **epitélio cubóide simples** (ver Fig. 5.2A). Quando vistas em corte perpendicular à superfície, estas células apresentam um perfil quadrado com um núcleo central. Os epitélios cubóides simples formam os dutos de muitas glândulas do corpo, a cobertura do ovário e alguns dos túbulos renais.

Epitélio Colunar Simples

O epitélio colunar simples é composto por uma única camada de células altas com a forma de sólidos hexagonais.

Vistas pela superfície, as células do **epitélio colunar simples** assemelham-se muito às do epitélio cubóide simples; entretanto, quando vistas em corte longitudinal, mostram-se altas, retangulares com núcleos ovóides geralmente localizados no mesmo nível na metade basal da célula (Fig. 5.2B). O epitélio colunar simples é encontrado revestindo grande parte do

trato digestivo, vesícula biliar e grandes dutos das glândulas. O epitélio colunar simples pode possuir uma bordadura em escova, ou **microvilosidades** (estreitos prolongamentos citoplasmáticos digitiformes), que se projetam da superfície apical das células. O epitélio colunar simples que reveste o útero, ovidutos, dutos eferentes e pequenos brônquios é **ciliado**. Nestes órgãos, **cílios** (estruturas semelhantes a pêlos) projetam-se da superfície apical das células colunares para a luz do órgão.

Epitélio Pavimentoso Estratificado (Não-queratinizado)

O epitélio pavimentoso estratificado (não-queratinizado) é constituído por várias camadas de células, cuja camada mais superficial possui núcleos.

O **epitélio pavimentoso estratificado (não-queratinizado)** é espesso; por ser composto por várias camadas de células, somente a mais profunda está em contato com a lâmina basal (Fig. 5.3A). As células mais basais (mais profundas) deste epitélio têm forma cubóide, as localizadas no meio do epitélio são polimorfas e as células que compõem a superfície livre do epitélio são achatadas (**pavimentosas**) — daí o nome **pavimentoso estratificado**. Como as células da superfície são nucleadas, este epitélio é denominado **não-queratinizado**. Usualmente, é úmido

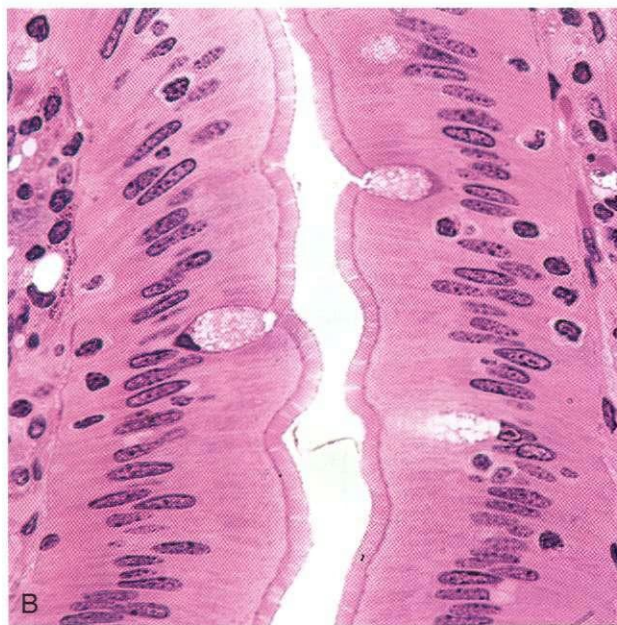
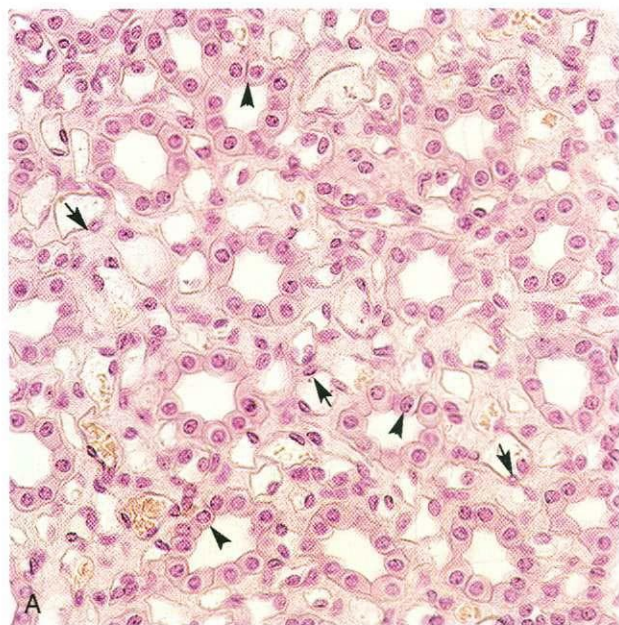


Fig. 5.2 Micrografias ópticas de epitélios simples. **A**, Epitélio pavimentoso simples (*setas*). Notar a morfologia das células e de seus núcleos. Epitélio cubóide simples (*cabecinhas de seta*). Notar os núcleos redondos, centrais (270X). **B**, Epitélio colunar simples. Observar os núcleos alongados e a bordadura em escova (540X).

e é encontrado forrando a boca, faringe oral, esôfago, cordões vocais verdadeiros e vagina.

Epitélio Pavimentoso Estratificado (Queratinizado)

O epitélio pavimentoso estratificado (queratinizado) é diferente, pois as camadas de células que constituem a superfície livre são mortas, anucleadas, e repletas de queratina.

O epitélio pavimentoso estratificado (queratinizado) é semelhante ao epitélio pavimentoso estratificado (não-queratinizado), exceto pelas camadas superficiais deste epitélio serem compostas por células mortas, cujos núcleos e citoplasma são substituídos por queratina (Fig. 5.3B). Este epitélio constitui a epiderme da pele, uma camada resistente que resiste à fricção e é impermeável à água.

Epitélio Cubóide Estratificado

O epitélio cubóide estratificado, que contém somente duas camadas de células cubóides, reveste os dutos das glândulas sudoríparas (Fig. 5.3C).

Epitélio Colunar Estratificado

O epitélio colunar estratificado é constituído por mais de uma camada de células; a camada superficial é colunar.

O epitélio colunar estratificado é constituído por uma camada mais profunda, baixa, de poliédrica a cubóide, em contato com a lâmina basal, e uma camada superficial de células colunares. Este epitélio é encontrado somente em alguns lugares do corpo, especificamente na conjuntiva do olho, alguns

dutos excretores grandes e algumas regiões da uretra masculina.

Epitélio de Transição

O epitélio de transição é constituído por várias camadas de células, sendo que a camada superficial é grande e tem forma de abóboda.

O epitélio de transição recebeu este nome porque se acreditava, erroneamente, que constituía uma transição entre os epitélios colunar estratificado e pavimentoso estratificado. Sabe-se, hoje em dia, que este epitélio é um tipo distinto, localizado exclusivamente no sistema urinário, onde forra o trato urinário dos cálices renais até a uretra.

O epitélio de transição é composto por muitas camadas de células, sendo que as células basais são colunares baixas ou cubóides. Células poliédricas compõem várias camadas acima das células basais. As células mais superficiais da bexiga vazia são grandes, ocasionalmente binucleadas, e apresentam uma porção superior em forma de cúpula, que se projeta para a luz (ver Fig. 5.3D). Estas células em forma de cúpula tornam-se achatadas e o epitélio torna-se mais delgado, quando a bexiga está distendida.

Epitélio Colunar Pseudoestratificado

O epitélio colunar pseudoestratificado somente parece ser estratificado, mas todas as suas células estão em contato com a lâmina basal.

Como seu nome sugere, o epitélio colunar pseudoestratificado parece ser estratificado, mas na realidade é composto por uma única camada de células. Todas as células do epitélio

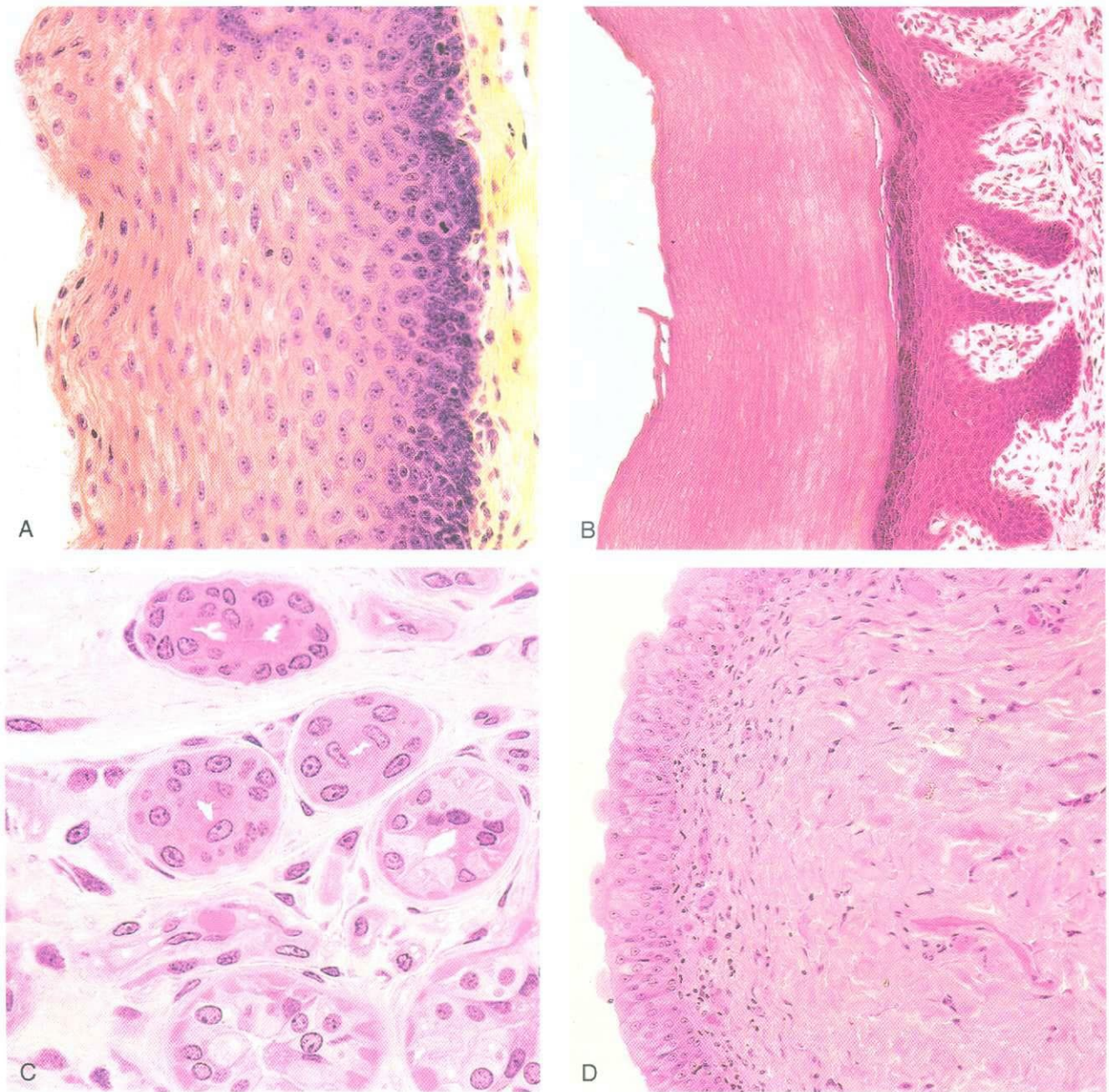


Fig. 5.3 Micrografias ópticas de epitélios estratificados. A, Epitélio pavimentoso estratificado não-queratinizado. Observar as muitas camadas de células e as células superficiais achatadas (pavimentosas), nucleadas (509 \times). B, Epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (125 \times). C, Epitélio cubóide estratificado do duto de uma glândula sudorípara (509 \times). D, Epitélio de transição. Observar que as células superficiais, voltadas para a luz da bexiga, têm forma de cúpula, que caracteriza o epitélio de transição (125 \times).

colunar pseudoestratificado estão em contato com a lâmina basal, mas somente algumas células chegam à superfície do epitélio (Fig. 5.4). Em geral, as células que não chegam à superfície têm uma base larga e tornam-se estreitas em sua extremidade apical. As células mais altas chegam à superfície e possuem uma base estreita em contato com a lâmina basal e uma superfície apical alargada. Como as células deste epitélio têm alturas diferentes, seus núcleos estão situados em níveis diferentes, dando a impressão de ser um epitélio estratificado, apesar de ser composto por uma única camada de células. O

epitélio colunar pseudoestratificado é encontrado na uretra masculina, no epidídimo e nos grandes dutos excretores das glândulas.

O tipo mais difundido de epitélio colunar pseudoestratificado é **ciliado**, possuindo **cílios** na superfície apical das células que chegam à superfície do epitélio. O epitélio colunar pseudoestratificado ciliado é encontrado revestindo a maior parte da traquéia e dos brônquios primários, tuba auditiva, parte da cavidade timpânica, cavidade nasal e saco lacrimal.

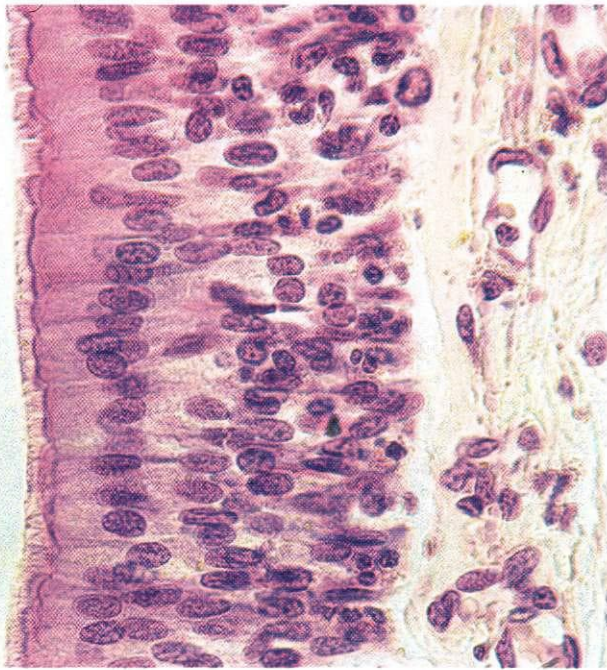


Fig. 5.4 Micrografia óptica de um epitélio pseudoestratificado. Este tipo de epitélio parece ser estratificado; entretanto, todas as células epiteliais desta figura se apóiam na lâmina basal (540X).

Polaridade e Especializações da Superfície Celular

A polaridade e as especializações da superfície da célula epitelial estão relacionadas com a morfologia e a função celular.

A maioria das células epiteliais tem domínios morfológicos, bioquímicos e funcionais distintos e, por isso, comumente apresentam uma polaridade que pode estar relacionada a uma ou a todas estas diferenças. Por exemplo, estas células polarizadas possuem um **domínio apical** voltado para a luz e um **domínio basolateral** cujo componente basal está em contato com a lâmina basal. Como estas regiões são funcionalmente distintas, cada uma pode ter modificações e especializações da superfície relacionadas a esta função. Por exemplo, a superfície apical de muitas células epiteliais possui microvilosidades ou cílios, enquanto sua região basolateral pode apresentar muitos tipos de junções especializadas e interdigitações intercelulares. Os domínios apical e basolateral estão separados um do outro por **zônulas de oclusão**, que envolvem o aspecto apical da célula.

Domínio Apical

O domínio apical representa a superfície livre das células epiteliais.

O **domínio apical**, a região da célula epitelial voltada para a luz, é rico em canais iônicos, proteínas carregadoras, H^+ -ATPase (adenosina trifosfatase), glicoproteínas e enzimas hidrolíticas, assim como **aquaporinas**, proteínas formadoras de canais que atuam na regulação do equilíbrio hídrico. Também

é o sítio onde produtos de secreção regulados são levados para serem liberados. São necessárias várias modificações da superfície para que o domínio apical de um epitélio possa efetuar suas múltiplas funções. Estas modificações incluem microvilosidades, cílios e flagelos.

MICROVILOSIDADES

As microvilosidades são prolongamentos citoplasmáticos digitiformes da superfície celular, que se projetam na luz.

Quando observadas ao microscópio eletrônico, as células epiteliais colunares (e cubóides) absorptivas mostram **microvilosidades** em contato íntimo umas com as outras, que são prolongamentos citoplasmáticos cilíndricos envolvidos pela membrana celular, e saem da superfície apical (da luz) destas células (Fig. 5.5). As microvilosidades representam a **cutícula (borda) estriada** das células intestinais absorptivas e a **borda em escova** das células dos túbulos proximais dos rins observadas na microscopia óptica.

Em células com menor atividade, as microvilosidades podem ser escassas e curtas; no epitélio intestinal, no qual a principal função é o transporte e absorção, elas são compactas, com 1 a 2 μm de comprimento, desta maneira, aumentando muito a área da superfície das células. Cada microvilosidade contém um eixo central de 25 a 30 **filamentos de actina**, ligados transversalmente entre si por **vilina**, presos a uma região amorfa em sua ponta e que se estendem para o citoplasma, no qual os filamentos de actina estão imersos na trama terminal. A **trama terminal** é um complexo de moléculas de actina e de espectrina, assim como de filamentos intermediários localizados no córtex das células epiteliais (Figs. 5.6, 5.7 e 5.8). Em intervalos regulares, a **miosina-I** e a **calmodulina** ligam os filamentos de actina à membrana plasmática das microvilosidades dando-lhes sustentação. Os epitélios que não funcionam na absorção ou no transporte

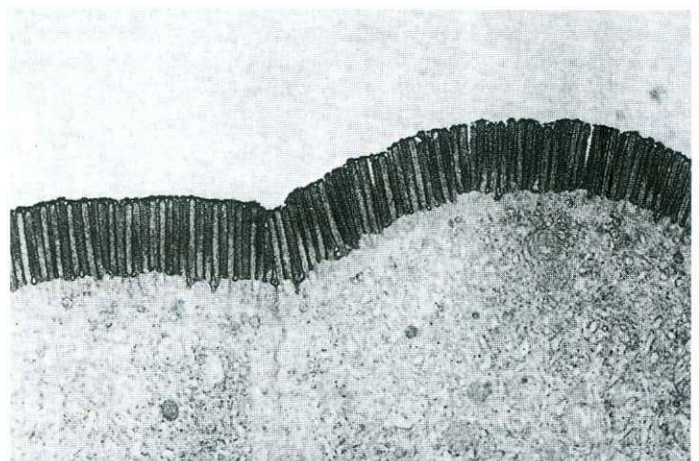


Fig. 5.5 Micrografia eletrônica de microvilosidades de células epiteliais do intestino delgado (2.800X). (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells, Philadelphia, WB Saunders, 1978.)



Fig. 5.6 Micrografia eletrônica em grande aumento de microvilosidades (60.800X). (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

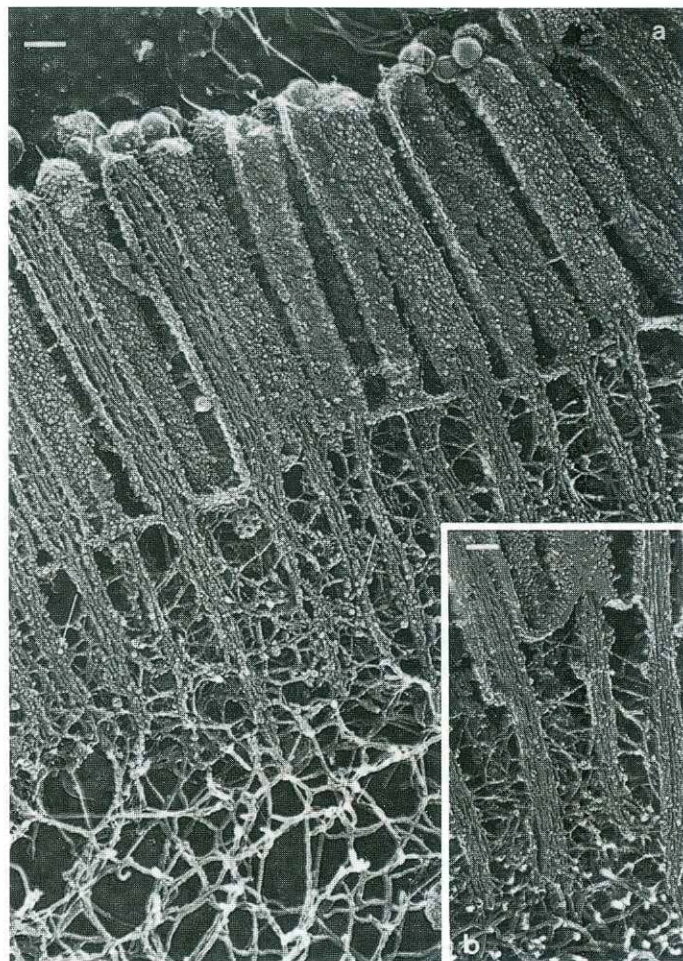


Fig. 5.7 Micrografia eletrônica da trama terminal e de microvilosidades. Observar que os filamentos de actina das microvilosidades estão presos à trama terminal (a, 83.060X; b, detalhe, 66.400X). (De Hirokawa N, Tilney LG, Fujiwara K, Heuser JE: Organization of actin, myosin, and intermediate filaments in the brush border of intestinal epithelial cells. J Cell Biol 94:425-443, 1982. Reproduzido com permissão de The Rockefeller University Press.)

podem possuir microvilosidades sem eixos centrais de filamentos de actina.

A microscopia óptica de epitélios corados para carboidratos mostra o glicocálix, evidenciado ao microscópio eletrônico como uma capa amorfa, flocosa sobre a superfície das microvilosidades, voltada para a luz. O **glicocálix** representa resíduos de carboidratos presos às proteínas transmembrana do plasmalema. Estas glicoproteínas funcionam na proteção e no reconhecimento celular (ver Capítulo 2).

Os **estereocílios** (não confundir com cílios) são microvilosidades longas encontrados somente no epidídimo e nas células pilosas sensitivas da cóclea (ouvido interno). Acredita-se que estas estruturas, não-móveis, sejam incomumente rígidas por causa de seu eixo de filamentos de actina. No epidídimo provavelmente eles funcionam aumentando a área da superfície; nas células pilosas do ouvido, eles funcionam na geração de sinais.

CÍLIOS

Os cílios são estruturas longas, móveis, semelhantes a pêlos, que saem da superfície apical da célula; seu eixo central é composto por uma disposição complexa de microtúbulos denominada axonema.

Os **cílios** são projeções móveis, semelhantes a pêlos (diâmetro, 0,2 μm ; comprimento, 7 a 10 μm), que se projetam da superfície de algumas células epiteliais. Nos epitélios ciliados do sistema respiratório (p.ex., traquéia e brônquios) e no Ovíduo pode haver centenas de cílios com uma disposição ordenada na superfície das células voltada para a luz. Outras células epiteliais, como as células pilosas do aparelho vestibular do ouvido interno, possuem somente um único cílio, que participa de um mecanismo sensorial.

Os cílios são, funcionalmente, especializados para impulsionar MUCO e outras substâncias sobre a superfície do epitélio,

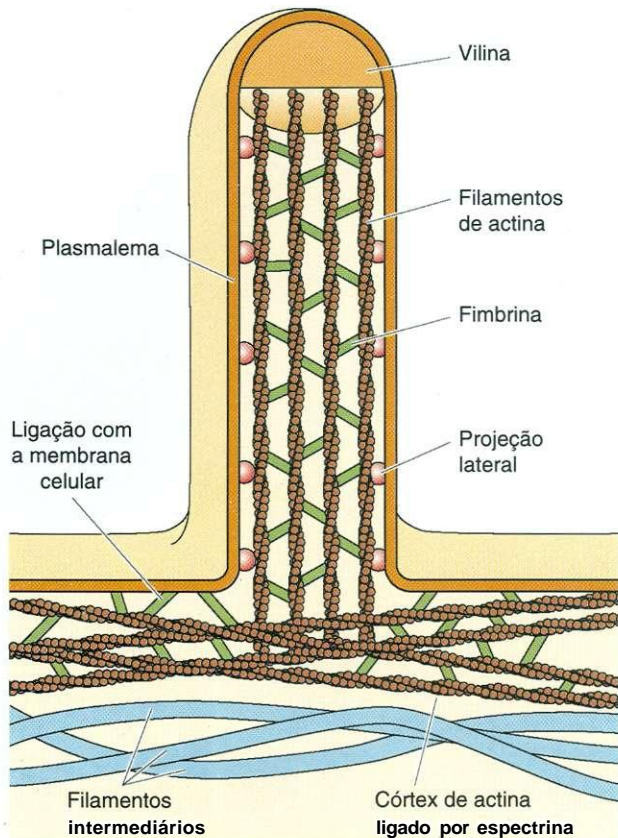


Fig. 5.8 Desenho esquemático da estrutura de uma microvilosidade.

através de rápidas vibrações rítmicas. Os cílios da árvore respiratória, por exemplo, movimentam muco e resíduos para a orofaringe, na qual podem ser deglutidos ou expectorados. Os cílios do oviduto movem o ovo fertilizado para o útero.

A microscopia eletrônica mostra que os cílios possuem uma estrutura interna específica, que é consistentemente conservada através dos reinos vegetal e animal (Figs. 5.9 e 5.10). O eixo central do cílio contém um complexo de microtúbulos dispostos de modo uniforme denominado **axonema**. O axonema é composto por um número constante de microtúbulos longitudinais dispostos em uma organização consistente $9 + 2$ (Fig. 5.10B). Dois microtúbulos colocados centralmente (**mônades**) são rodeados de um modo uniforme por nove **díades** de microtúbulos. Os dois microtúbulos localizados no centro do eixo estão separados um do outro e, em corte transversal, cada um apresenta um perfil circular e são compostos por 13 protofilamentos. Cada uma das nove duplas é composta por duas subunidades. Em corte transversal, a **subunidade A** é um microtúbulo composto por 13 protofilamentos, que mostram um perfil circular. A **subunidade B** possui 10 protofilamentos, e, em corte transversal, possui um perfil circular incompleto compartilhando três protofilamentos da subunidade A.

Vários complexos de proteínas elásticas estão associados ao axonema. **Raios radiais** projetam-se da subunidade A de cada dupla para dentro em direção da **bainha central**, que envolve os dois mônades. Duplas vizinhas são envolvidas por **nexina**, outra proteína elástica, que se estende da subunidade A de uma

das duplas para a subunidade B da dupla adjacente (ver Fig. 5.9).

A proteína **dineína**, associada aos microtúbulos e que tem atividade de ATPase, irradia-se da subunidade A de uma das duplas em direção da subunidade B da dupla vizinha. Estes braços de dineína estão dispostos em intervalos de 24 nm ao longo de toda a extensão da subunidade A. A dineína ATPase, ao hidrolizar ATP, fornece a energia para o **encurvamento** dos cílios. O movimento dos cílios é iniciado quando os braços de dineína ligam-se, temporariamente, a sítios específicos dos protofilamentos das duplas adjacentes, fazendo-as deslizar em direção à ponta do cílio. Entretanto, a **nexina**, uma proteína elástica que se estende entre duplas adjacentes, limita esta ação em certo grau, transformando, desta maneira, o movimento de deslizamento em um movimento de encurvamento. Com o encurvamento do cílio, um processo que consome energia, o complexo de proteína elástica é distendido. Quando os braços de dineína soltam a subunidade B, o complexo da proteína elástica volta para seu comprimento original, fazendo o cílio voltar rapidamente para sua posição reta (que não requer energia), efetuando o movimento de material na ponta do cílio.

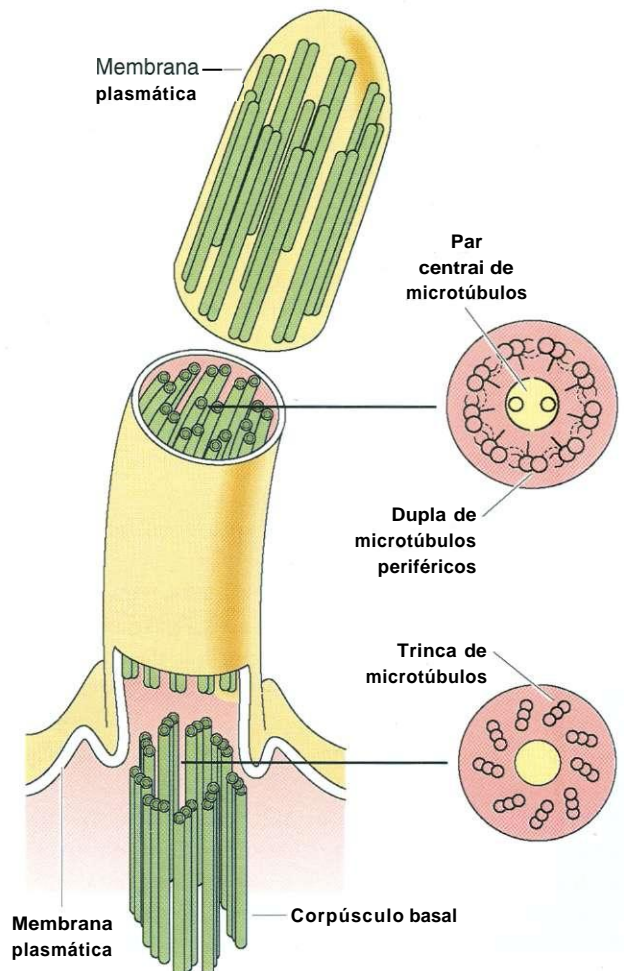


Fig. 5.9 Desenho esquemático da disposição dos microtúbulos do axonema do cílio.

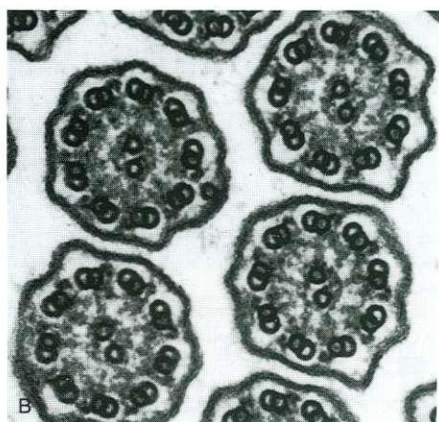
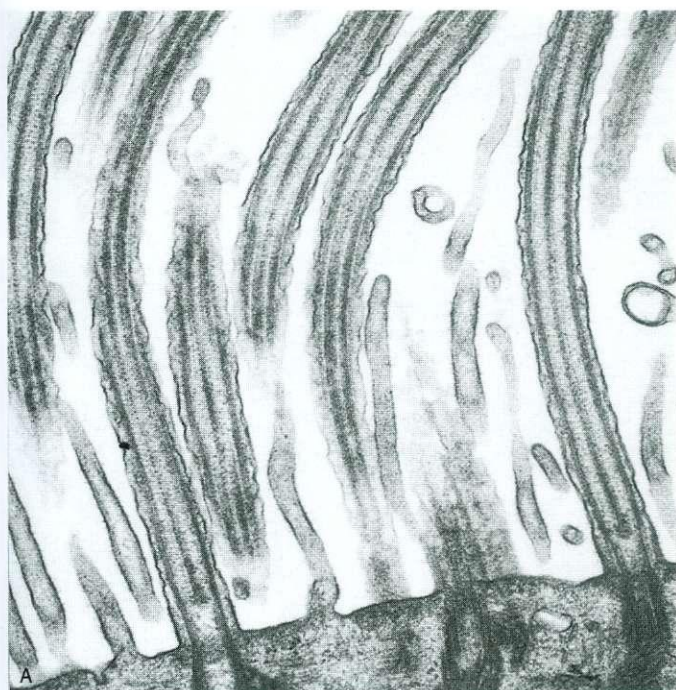


Fig. 5.10 Micrografia eletrônica dos cílios. *A*, Corte longitudinal de cílios (36.000X). *B*, Vista de um corte transversal mostrando a disposição dos microtúbulos nos cílios (88.000X). (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology, Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

O arranjo $9 + 2$ do microtúbulo dentro do axonema continua pela maior parte da extensão do cílio exceto na base, onde ele está preso ao corpúsculo basal (ver Fig. 5.9). A morfologia do corpúsculo basal é semelhante à do centríolo, pois ele é composto por nove trincas e nenhum mônade.

Os corpúsculos basais originam-se dos organizadores de **procentríolos**. Com a adição dos dímeros de tubulina, o procentríolo fica mais comprido formando nove trincas de microtúbulos características do corpúsculo basal. Depois de formado, o corpúsculo basal migra para o plasmalema apical e dá origem a um cílio. Nove duplas de microtúbulos formam-se das nove trincas do corpúsculo basal, e um único par de microtúbulos forma-se dando ao cílio sua disposição característica de $9 + 2$ microtúbulos.

FLAGELOS. AS únicas células do corpo humano que possuem flagelos são os espermatozóides. A estrutura dos flagelos é

discutida no Capítulo 21, que cobre o sistema reprodutor masculino.

Domínio Basolateral

O domínio basolateral inclui os aspectos basal e lateral da membrana celular.

O domínio basolateral pode ser subdividido em duas regiões: a membrana plasmática lateral e a membrana plasmática basal. Cada região possui suas próprias junções especializadas e receptores para hormônios e neurotransmissores. Além disso, estas regiões são ricas em $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase e canais iônicos e são locais de secreção constitutiva.

ESPECIALIZAÇÕES DA MEMBRANA LATERAL

As especializações da membrana lateral mostram a presença de complexos unitivos.

A microscopia óptica mostra zonas, denominadas barras terminais, nas quais as células epiteliais estão em contato e, presumivelmente, ligam-se umas às outras. Na região apical do epitélio colunar simples que reveste o intestino, chamam a atenção as barras terminais que se acreditava serem compostas por um cimento intercelular amorfo. Cortes horizontais das barras terminais mostraram que elas eram contínuas em torno de toda a circunferência de cada célula adjacente. A microscopia eletrônica mostrou que, realmente, as barras terminais são compostas por complexos unitivos. Estes complexos, que mantêm unidas as células epiteliais contíguas, podem ser classificados em três tipos, apresentados de modo esquemático na Fig. 5.11:

- As junções de oclusão unem as células e formam uma barreira impermeável impedindo que as substâncias sigam por uma via intercelular ao passar pela bainha epitelial.
- As junções de ancoragem agem mantendo a adesão célula-célula e célula-lâmina basal.
- As junções comunicantes agem possibilitando o movimento de íons e de moléculas de sinalização entre células, deste modo acoplando elétrica e metabolicamente células adjacentes.

Zônulas de Oclusão

As zônulas de oclusão impedem os movimentos das proteínas de membrana e funcionam impedindo o movimento intercelular de moléculas hidrossolúveis.

As **zônulas** de oclusão, também denominadas em inglês "tight junctions", localizam-se entre membranas plasmáticas adjacentes e, entre as células dos epitélios, são as junções com localização mais apical. Elas formam uma junção "semelhante a um cinto", que circunda toda a circunferência da célula. Nas micrografias eletrônicas, as membranas celulares adjacentes aproximam-se uma da outra; seus folhetos externos fundem-se, depois afastam-se e fundem-se novamente várias vezes, em um espaço de 0,1 a 0,3 μm (Fig. 5.12). Nos pontos de fusão,

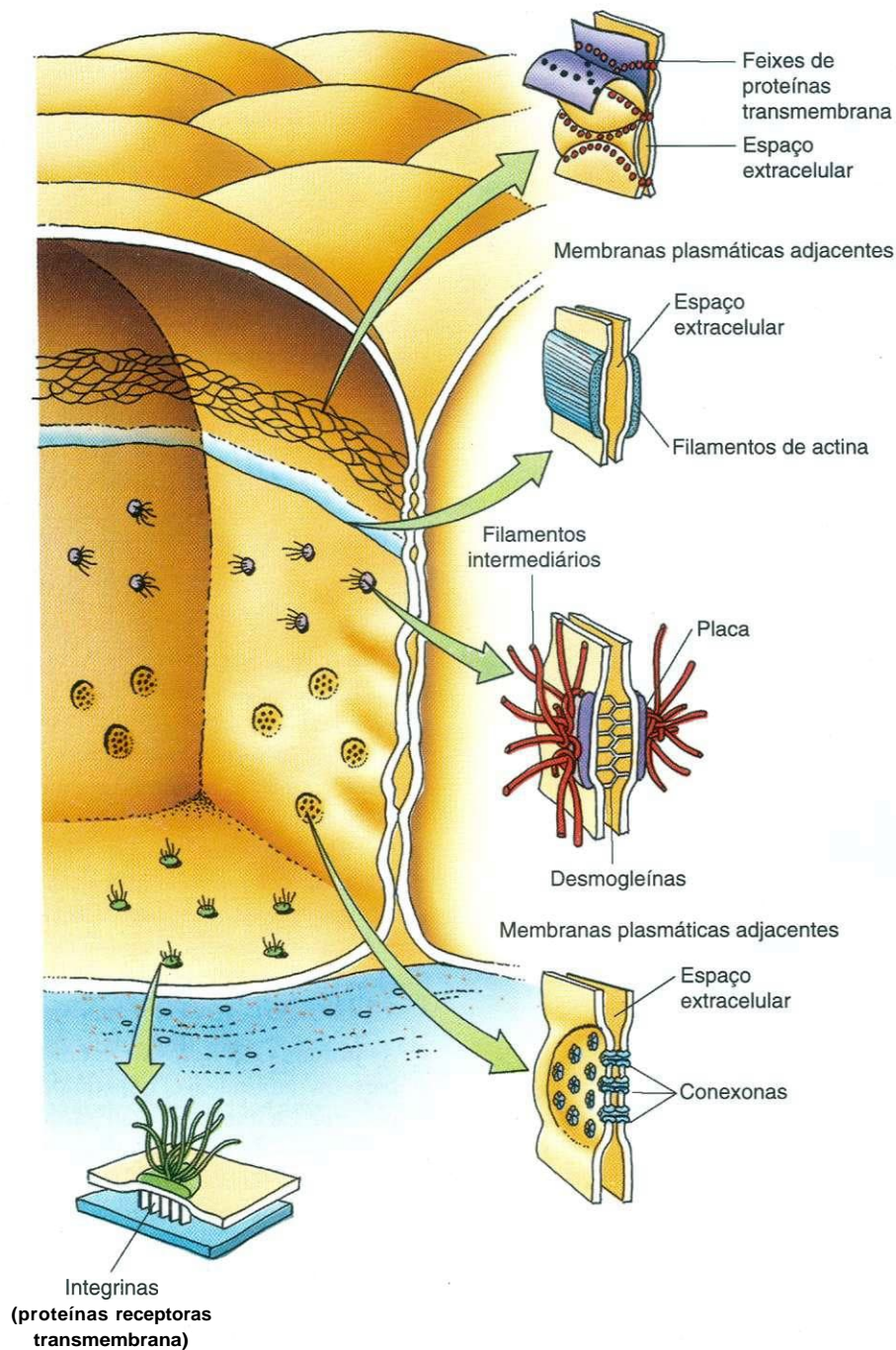


Fig. 5.11 Desenho esquemático de complexos unitivos, junções comunicantes e hemidesmossomos.

claudinas e **occludinas**, proteínas juncionais transmembrana das duas membranas, unem-se uma à outra, formando, desta maneira, um lacre que **oclui** espaço intercelular. A análise por criofratura da membrana celular na **zônula de oclusão** mostra, na face P, um aspecto de um “acolchoado” de cordões anastomosantes, denominados **cordões de oclusão**, e uma rede correspondente de sulcos na face E (Fig. 5.13).

Apesar de as **occludinas** e **claudinas** participarem da formação da **zônula de oclusão**, parece que as claudinas desempenham um papel mais ativo porque estas proteínas, provavelmente, são as responsáveis pela obliteração do espaço interce-

lular, por formarem os cordões de oclusão descritos antes. Não somente as claudinas são cálcio-independentes, elas não formam adesões celulares fortes. Disso resulta que seu contato precisa ser reforçado por **caderinas**, assim como pelas proteínas citoplasmáticas da **zônula de oclusão**, tais como a ZO1, ZO2 e ZO3.

As **zônulas de oclusão** funcionam de duas maneiras: elas (1) impedem os movimentos das proteínas de membrana do domínio apical para o domínio basolateral e (2) fundem as membranas plasmáticas de células adjacentes impedindo as moléculas hidrossolúveis de passarem entre as células. Dependen-

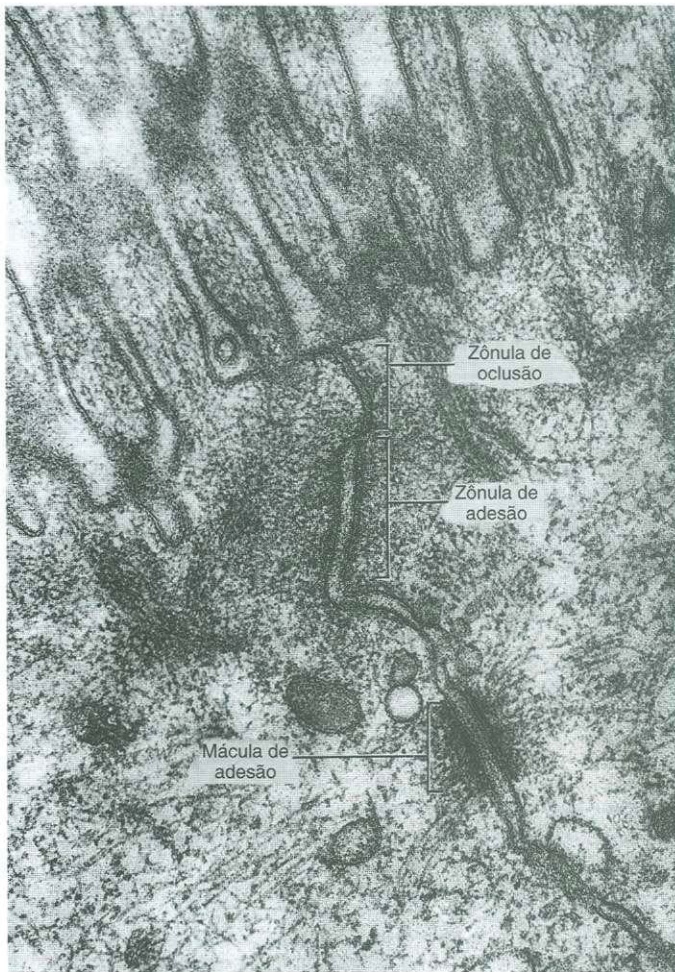


Fig. 5.12 Micrografia eletrônica do complexo unitivo. (De Fawcett DW: The CeU, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1981.)

do do número e padrões dos cordões da **zônula**, algumas **zônulas** de oclusão são ditas "impermeáveis" e outras "com vazamento". Estes termos refletem a eficiência das células de manter a integridade da barreira epitelial entre dois compartimentos adjacentes do corpo.

Zônulas de Adesão

As **zônulas de adesão** são junções semelhantes a cintos que auxiliam células adjacentes a aderirem umas às outras.

As **zônulas de adesão** do complexo unitivo estão localizadas logo abaixo das **zônulas** de oclusão e também circundam a célula. O espaço intercelular de 15 a 20 nm entre os folhetos externos das duas membranas celulares adjacentes está ocupado por espécies extracelulares de **caderinas** (ver Fig. 5.12). Estas proteínas integrais Ca^{2+} -dependentes da membrana celular são **proteínas ligadoras transmembrana**. Seu aspecto **intracitoplasmático** liga-se a uma região especializada da trama terminal, especificamente a um feixe de filamentos de actina que correm paralelos a e ao longo do aspecto citoplasmático da membrana celular. Os filamentos de actina estão presos

uns aos outros e à membrana celular por **vinculina** e **α -actinina**. A região extracelular das **caderinas** de uma célula forma enlaces com a da célula adjacente participante da formação da **zônula** de adesão. Portanto, esta junção não somente une as membranas celulares uma à outra, mas também liga o citoesqueleto das duas células através das proteínas de ligação transmembrana.

A **fáscia de adesão** é semelhante à **zônula** de adesão, mas não envolve toda a circunferência da célula. Em vez de se assemelhar a um cinto, ela é "semelhante a uma fita". As células



Fig. 5.13 Réplica de criofratura mostrando uma **zônula** de oclusão (*zonula occludens*) do intestino delgado do cobaio. A face P da membrana da microvilosidade (M) possui menor número de partículas intramembranas do que a face P da membrana lateral da célula (L). Setas apontam para as **protruções** terminais livres em forma de cristas. Em (D) é mostrado um **desmossomo** (60.000X). (De Trier JS, Allan CH, Marcial MA, Madara JL: Structural features of the apical and tubulovesicular membranes of rodent small intestinal tuft cells. Anat Rec 219:69-77, 1987. Copyright © 1987. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

musculares cardíacas, por exemplo, estão unidas umas às outras em suas extremidades terminais através de fâscias de adesão.

Desmossomos (Máculas de Adesão)

Os desmossomos são junções semelhantes a soldas ao longo das membranas celulares laterais, que auxiliam a resistir a forças de cisalhamento.

Os desmossomos são os últimos dos três componentes do complexo unitivo. Estas junções, semelhantes a "pontos de solda", também parecem estar distribuídas ao acaso ao longo das membranas laterais das células dos epitélios simples e por todas as membranas celulares dos epitélios pavimentosos estratificados, especialmente na epiderme.

As placas de adesão discóides (~400 X 250 X 10 nm), estão localizadas uma em frente à outra no aspecto citoplasmático das membranas plasmáticas de células epiteliais adjacentes (Fig. 5.14). Cada placa é composta por uma série de proteí-

ínas de fixação, das quais as mais bem caracterizadas são as **desmoplaquinas** e as **pacoglobinas**.

Filamentos intermediários de citoqueratina são vistos inserindo-se na placa, onde fazem uma alça, estendendo-se de volta para o citoplasma. Acredita-se que estes filamentos sejam responsáveis pela dispersão das forças de cisalhamento aplicadas sobre a célula.

Na região das placas de fixação em oposição, o espaço intercelular tem até 30 nm de largura e contém materiais filamentosos com uma linha delgada, densa, vertical, localizada no meio do espaço intercelular. A microscopia eletrônica de alta resolução mostra que o material filamentososo é a **desmogleína**, os componentes extracelulares das proteínas de ligação transmembrana, Ca^{2+} -dependentes da família das caderinas. Na presença de Ca^{2+} , elas prendem-se às proteínas de ligação transmembrana da célula adjacente. Na presença de um agente quelante de cálcio, os desmossomos cindem-se em duas metades e as células separam-se. Assim, são necessárias duas células para a formação de um desmossomo. Os aspectos citoplasmáticos das proteínas de ligação transmembrana prendem-se às desmoplaquinas e pacoglobinas constituindo a placa.

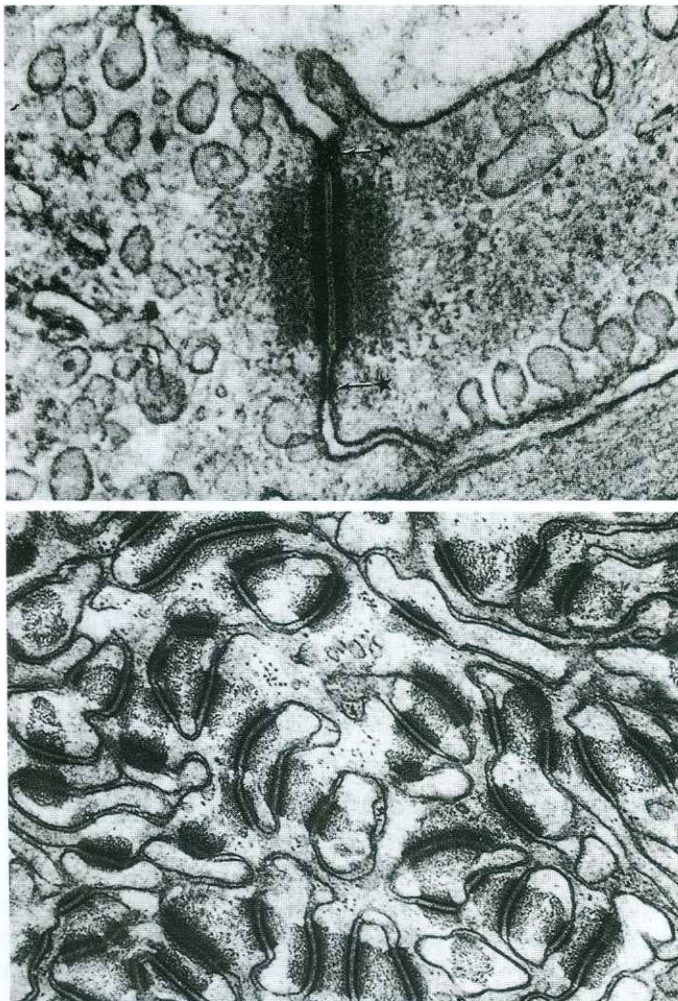


Fig. 5.14 Micrografia eletrônica de um desmossomo. Observar o denso acúmulo de filamentos intermediários intracelulares inserindo-se na placa de cada célula. (De Fawcett DW: The Cell, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1981.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Algumas pessoas produzem auto-anticorpos contra proteínas desmossômicas, especialmente as da pele, o que resulta em uma doença da pele denominada **pênfigo vulgar**. A ligação dos auto-anticorpos às proteínas desmossômicas rompe a adesão celular, levando à formação difusa de bolhas e à conseqüente perda de fluidos extracelulares; quando não tratada, esta condição leva à morte. O tratamento com esteróides sistêmicos e agentes imunossupressores geralmente controla esta condição.

Junções Comunicantes (Gap Junctions)

As junções comunicantes, também denominadas nexus, são regiões de comunicação intercelular.

As **junções comunicantes** estão espalhadas pelo tecido epitelial de todo o corpo, assim como pelas células musculares cardíacas, células musculares lisas e neurônios. Elas diferem das **zonulas de oclusão** e de **ancoragem**, que acabaram de ser descritas, por mediar a comunicação intercelular permitindo a passagem de várias substâncias entre células adjacentes. A fenda intercelular na junção comunicante é estreita e constante, com cerca de 2 a 3 nm.

As junções comunicantes são constituídas por seis proteínas transmembrana (**conexinas**) intimamente unidas e que se reúnem formando estruturas denominadas **conexonas**, poros aquosos que cruzam a membrana plasmática e estendem-se até o espaço intercelular (Fig. 5.15). Quando uma conexona de uma membrana plasmática está emparelhada com sua contraparte da membrana plasmática adjacente, cada conexona projeta-se cerca de 1,5 nm para fora da membrana plasmática penetrando no espaço intercelular. As duas conexonas fundem-se formando o canal funcional de comunicação intercelular. Comum

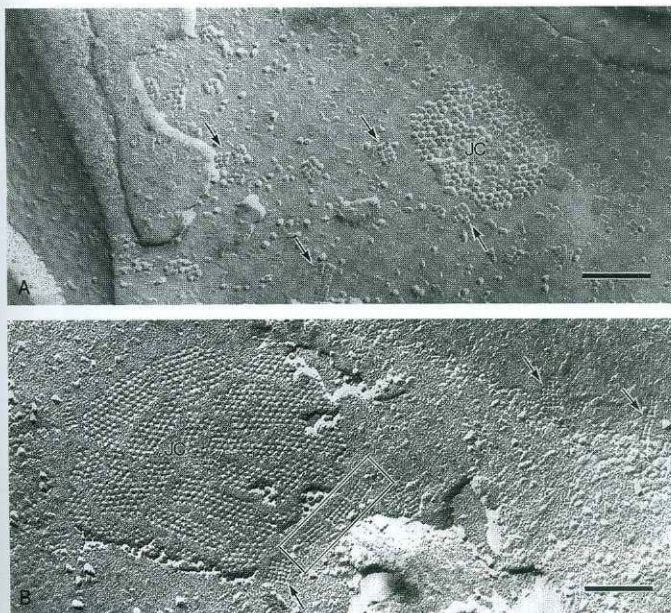


Fig. 5.15 Micrografia eletrônica de uma réplica de criofratura mostrando as partículas intramembranas de um astrócito. A, Face de fratura protoplasmática. Partículas em disposição ortogonal (PDO) (setas) são observadas perto da junção comunicante (JC). Notar as diferenças entre as partículas PDO e as JC quanto a forma (*quadrados e círculos*), tamanho (30 nm² e 45 nm², em média) e disposição (*ortogonal e hexagonal*). B, Fratura da face ectoplasmática. As fossetas correspondentes de PDO estão orientadas em colunas (setas) perto das fossetas JC. Três PDO apresentam-se reunidas (*quadrado*). Escala = 0,1 µm. (De Yakushigawa H, Tokunaga Y, Inanobe A, *et al.*: A novel junction-like membrane complex in the optic nerve astrocyte of the Japanese macaque with a possible relation to a potassium channel. *Anat Rec* 250:465-474, 1998. Copyright © 1998. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

diâmetro de 1,5 a 2,0 nm, este canal **hidrófilo** permite a passagem de íons, aminoácidos, adenosina monofosfato cíclica (cAMP), pequenas moléculas com peso menor que 1 kD e alguns hormônios.

Entretanto, as junções comunicantes são reguladas, de modo que podem ser abertas ou fechadas. Apesar de não ser conhecido o mecanismo de abertura e fechamento, foi demonstrado experimentalmente que uma diminuição do pH ou um aumento da concentração do Ca²⁺ do citossol fecha os canais. Inversamente, um pH alto ou uma baixa concentração de Ca²⁺ abre os canais. Além disso, as junções comunicantes têm propriedades diferentes em células diferentes. As junções comunicantes são importantes durante a **embriogênese** para o acoplamento elétrico das células do embrião em desenvolvimento e para a distribuição de moléculas de informação através das massas celulares em migração.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Mutações dos genes da **conexina** foram associados à **surdez não-sindrômica** e à **eritroqueratodermia variável**, uma doença da pele. Além disso, a migração **disfuncional** de células da crista neural durante o desenvolvi-

mento foi associada a mutações dos genes da **conexina** e que resultam em defeitos na formação dos vasos pulmonares do coração.

ESPECIALIZAÇÕES DA SUPERFÍCIE BASAL

As especializações da superfície basal incluem a lâmina basal, invaginações da membrana plasmática e hemidesmosomos.

Três características importantes marcam a superfície basal dos epitélios: (1) a lâmina basal, (2) as invaginações da membrana plasmática e (3) os hemidesmosomos, que ancoram a membrana plasmática basal à lâmina basal. Uma estrutura de sustentação extracelular secretada por um epitélio, a lâmina basal, está localizada no limite entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente. A estrutura e o aspecto da lâmina basal são discutidos no Capítulo 4.

Invaginações da Membrana Plasmática

As invaginações da membrana plasmática basal aumentam a área da superfície disponível para transporte.

A superfície basal de alguns epitélios, especialmente os envolvidos no transporte de íons, possui múltiplas invaginações da membrana plasmática basal. Estas invaginações, que aumentam a área da superfície da membrana plasmática, separam o citoplasma basal e muitos mitocôndrios em invaginações **digitiformes**. Os mitocôndrios fornecem a energia necessária para o transporte ativo de íons estabelecendo gradientes osmóticos garantindo a movimentação de água através do epitélio, tal como nos túbulos renais. O grau de compactação das membranas plasmáticas **invaginadas** acoplado à disposição das invaginações, dá um aspecto **estriado** quando visto ao microscópio óptico; esta é a origem do termo **dutos estriados** dado a alguns dutos do pâncreas e das glândulas salivares.

Hemidesmosomos

Os hemidesmosomos prendem a membrana celular basal à lâmina basal subjacente.

O **hemidesmosomo** assemelha-se a meio desmosomo e serve para prender a membrana celular basal à lâmina basal (Fig. 5.16). **Placas de adesão**, compostas por **desmoplacinas** e outras proteínas associadas, estão presentes no aspecto citoplasmático da membrana plasmática. **Tonofilamentos de queratina** inserem-se nestas placas, ao contrário dos do desmosomo, no qual os filamentos entram na placa e fazem uma volta saindo da mesma. Os aspectos citoplasmáticos das **proteínas ligadoras transmembrana** estão presos à placa, enquanto suas espécies **extracelulares** ligam-se à **laminina** e a **colágeno do tipo IV** da lâmina basal. As proteínas de ligação transmembrana dos **hemidesmosomos** são **integrinas**, uma família de receptores da matriz extracelular, enquanto as dos desmosomos pertencem à família da **caderina** de proteínas de adesão **célula-a-célula**.

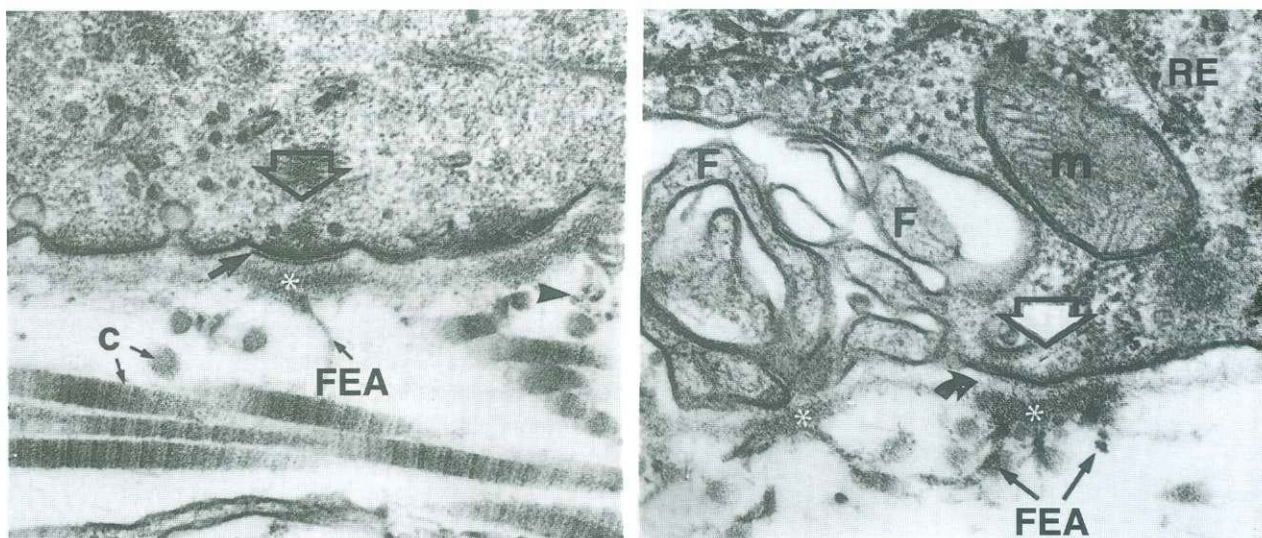


Fig. 5.16 Micrografia eletrônica de hemidesmossomos mostrando a relação entre as fibras estriadas de ancoragem (FEA), compostas por colágeno tipo VII, e a lâmina densa e o colágeno tipo III da lâmina reticular. C, fibras de colágeno; RE, retículo endoplasmático; F, prolongamento celular. Cabeças de setas abertas indicam o aspecto citoplasmático dos hemidesmossomos, o asterisco (*) indica placa FEA. (De Clermont Y, Xia L, Turner JD, Hermo L: Striated anchoring fibrils-anchoringplaque complexes and their relation to hemidesmosomes of myoepithelial and secretory cells in mammary glands of lactating rats. Anat Rec 237:318-325, 1993. Copyright © 1993. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Renovação das Células Epiteliais

As células que constituem os tecidos epiteliais geralmente possuem uma alta taxa de renovação, que está relacionada a sua localização e função. O espaço de tempo necessário para a renovação celular permanece constante para cada epitélio.

As células da epiderme, por exemplo, são constantemente renovadas na camada basal, por divisão celular. Deste local, as células começam sua migração da camada germinativa em direção à superfície, tornando-se queratinizadas em seu caminho até chegarem à superfície, morrerem e **descamarem**. Todo este processo dura aproximadamente 28 dias. Outras células epiteliais são renovadas em menos tempo.

As células que revestem o intestino delgado são substituídas a cada 4 a 6 dias por células regenerativas na base das criptas. As novas células migram para a extremidade das **vilosidades**, morrem e **descamam**. Ainda outros epitélios, por exemplo, são renovados periodicamente até se chegar à idade adulta; subsequentemente, esta população de células permanece estável para o resto da vida. Entretanto, quando há perda de um grande número de células causada por lesão ou destruição tóxica aguda, a proliferação celular é desencadeada e a população celular é restaurada.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Cada epitélio do corpo tem suas próprias características, localização, morfologia e assim por diante, típicas, todas as quais estão relacionadas **com** a sua função. Em algumas condições patológicas, a população celular de um epitélio pode sofrer **metaplasia**, transformando-se em outro tipo epitelial.

O epitélio colunar pseudoestratificado ciliado dos brônquios de grandes fumantes pode sofrer **metaplasia pavimentosa**, transformando-se em epitélio pavimentoso estratificado. Esta mudança prejudica sua função, mas este processo pode ser revertido quando cessa a agressão patológica.

Tumores que se originam de células epiteliais podem ser benignos (**não-malignos**) ou malignos. Os tumores malignos originados de epitélios são chamados **carcinomas**; os que se originam de células epiteliais glandulares são denominados **adenocarcinomas**.

GLÂNDULAS

As glândulas originam-se de células epiteliais que abandonam a superfície da qual se formaram e penetram no tecido conjuntivo subjacente, produzindo uma lâmina basal em torno delas. As unidades secretoras, juntamente **com** seus dutos, constituem o **parênquima** da glândula, enquanto o **estroma** da glândula representa os elementos do tecido conjuntivo que invade e sustentam o parênquima.

Os epitélios glandulares fabricam seu produto intracelularmente sintetizando macromoléculas que, em geral, são empacotadas e armazenadas em vesículas denominadas **grânulos de secreção**. O produto de secreção pode ser um hormônio polipeptídico (**p.ex.**, da hipófise); uma substância graxa (**p.ex.**, das glândulas ceruminosas do canal auditivo); ou leite, uma combinação de proteína, lipídio e carboidratos (**p.ex.**, das glândulas **mamárias**). Outras glândulas (tais como as glândulas **sudoríparas**) secretam pouco além do exsudato que recebem do

sangue. Além disso, os dutos estriados (p.ex., das grandes glândulas salivares) agem como bombas de íons que modificam as substâncias produzidas pelas unidades secretoras.

Com base no método de distribuição de seus produtos de secreção, as glândulas são classificadas em dois grandes grupos:

- 1 **Glândulas exócrinas** secretam seus produtos, através de dutos, para a superfície epitelial, interna ou externa, da qual se originaram.
- 2 **Glândulas endócrinas** não possuem dutos, tendo perdido suas ligações com o epitélio do qual se originaram, secretam seus produtos nos vasos sanguíneos ou linfáticos para serem distribuídos.

Muitos tipos celulares secretam moléculas sinalizadoras denominadas **citocinas**, que realizam a função de comunicação célula-a-célula. As citocinas são liberadas por **células sinalizadoras** e agem sobre **células-alvo**, que possuem receptores para moléculas sinalizadoras específicas. (A sinalização hormonal é discutida detalhadamente no Capítulo 2.)

Dependendo da distância, a citocina precisa viajar para alcançar sua célula-alvo, e seus efeitos podem ser um dos seguintes:

- **Autócrino.** A célula sinalizadora é seu próprio alvo; a célula estimula a si mesma.
- **Parácrino.** A célula-alvo está localizada na vizinhança da célula sinalizadora; assim, a citocina não precisa ir para o sistema vascular.
- **Endócrino.** A célula-alvo e a célula sinalizadora estão longe uma da outra; assim, a citocina tem que ser transportada pelo sistema sanguíneo, ou linfático.

As glândulas que secretam seus produtos através de uma **via secretora constitutiva** o fazem de um modo contínuo, liberando seus produtos de secreção imediatamente sem armazenamento e sem necessitar de um estímulo por moléculas sinalizadoras. As glândulas que possuem uma **via secretora regulada** concentram e armazenam seus produtos de secreção até que seja recebida a molécula sinalizadora adequada para sua liberação (ver Capítulo 2, Figs. 2.20 e 2.22).

Glândulas Exócrinas

As glândulas exócrinas secretam seus produtos através de um duto para a superfície do epitélio que lhe deu origem.

As **glândulas exócrinas** são classificadas de acordo com a natureza de sua secreção, modo de secreção e número de células (unicelular ou multicelular). Muitas glândulas exócrinas dos sistemas digestivo, respiratório e urogenital secretam substâncias que são descritas como mucosas, serosas ou mistas (ambos os tipos).

As **glândulas mucosas** secretam **mucinógenos**, grandes proteínas glicosiladas que, quando hidratadas, incham tornando-se um lubrificante protetor espesso, viscoso, semelhante a um gel, denominado **mucina**, um importante componente do **muco**. Exemplos de glândulas mucosas incluem as células caliciformes e as pequenas glândulas salivares da língua e palato.

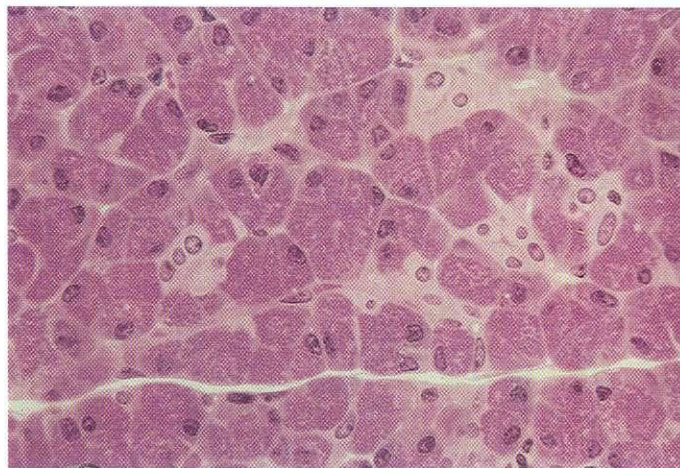


Fig. 5.17 Glândula serosa. Micrografia óptica de amostra de pâncreas de macaco embebido em plástico (540X).

As **glândulas serosas** (Fig. 5.17), como o pâncreas, secretam um fluido aquoso rico em enzimas.

As **glândulas mistas** contêm ácinos (unidades secretoras) que produzem secreções mucosas assim como ácinos que produzem secreções serosas; além disso, alguns de seus ácinos mucosos possuem **semiluas serosas**, um grupo de células que secretam um fluido seroso. As glândulas sublingual e submandibular são exemplos de glândulas mistas (Fig. 5.18).

As células das glândulas exócrinas possuem três mecanismos diferentes para liberar seus produtos de secreção: (1) **merócrino**, (2) **apócrino** e (3) **holócrino** (Fig. 5.19). A liberação do produto de secreção das **glândulas merócrinas** (p.ex., parótida)

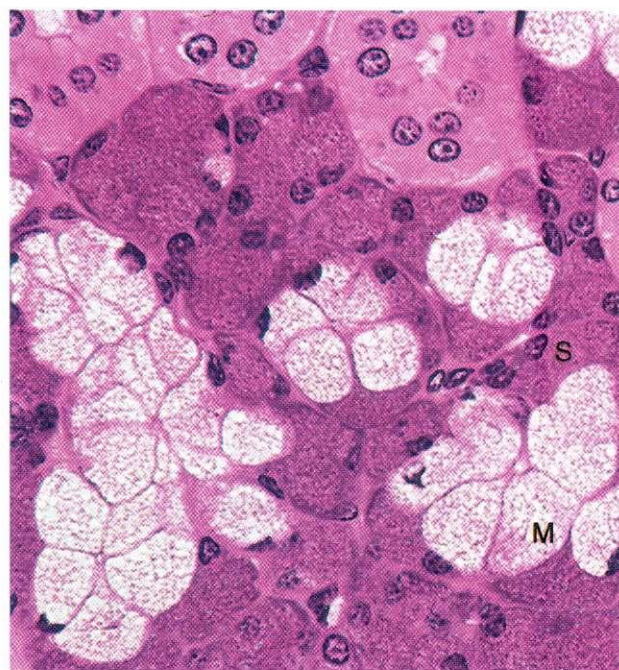


Fig. 5.18 Micrografia óptica da glândula submandibular de macaco. M, ácinos mucosos; S, semiluas serosas (540X).

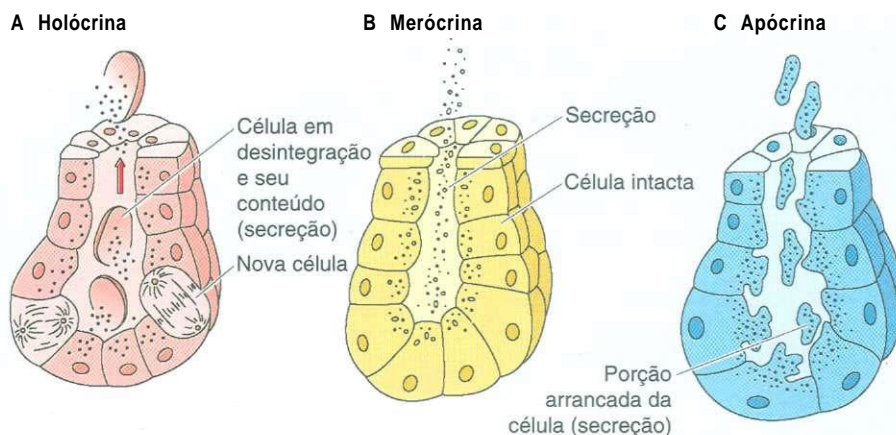


Fig. 5.19 Desenho esquemático de modos de secreção.

se dá por exocitose; conseqüentemente, nem a membrana celular nem o citoplasma tornam-se parte da secreção. Apesar de muitos pesquisadores questionarem a existência do modo apócrino de secreção, historicamente tem se acreditado que nas **glândulas apócrinas** (p.ex., glândula mamária em lactação), uma pequena porção do citoplasma apical é liberada juntamente com o produto de secreção. Nas **glândulas holócrinas** (p.ex., glândula sebácea), uma célula secretora amadurece, morre e torna-se o produto de secreção.

Glândulas Exócrinas Unicelulares

As glândulas exócrinas unicelulares representam a forma mais simples de glândula exócrina.

As glândulas exócrinas unicelulares, representadas por células secretoras isoladas em um epitélio, constituem a forma

mais simples de glândula exócrina. O exemplo primário são as **células caliciformes**, que estão dispersas individualmente pelo epitélio que reveste o trato digestivo e partes do trato respiratório (Figs. 5.20 e 5.21). A secreção liberada por estas glândulas mucosas protege o revestimento destes tratos.

As células caliciformes receberam este nome por terem a forma de um cálice (Fig. 5.22). Sua delgada região basal está em contato com a lâmina basal, enquanto a porção apical, expandida, a **teca**, está voltada para a luz do tubo digestivo e do trato respiratório. A teca é preenchida por gotículas secretoras, envolvidas por uma membrana, que deslocam o citoplasma para a periferia da célula e o núcleo para a base.

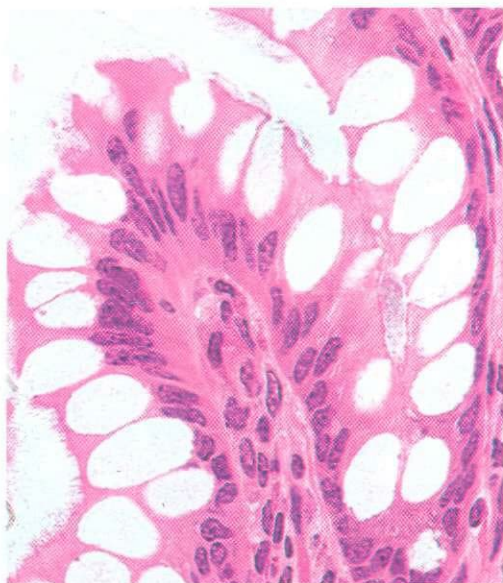


Fig. 5.20 Micrografia óptica de células caliciformes do revestimento epitelial do íleo de macaco (540X).

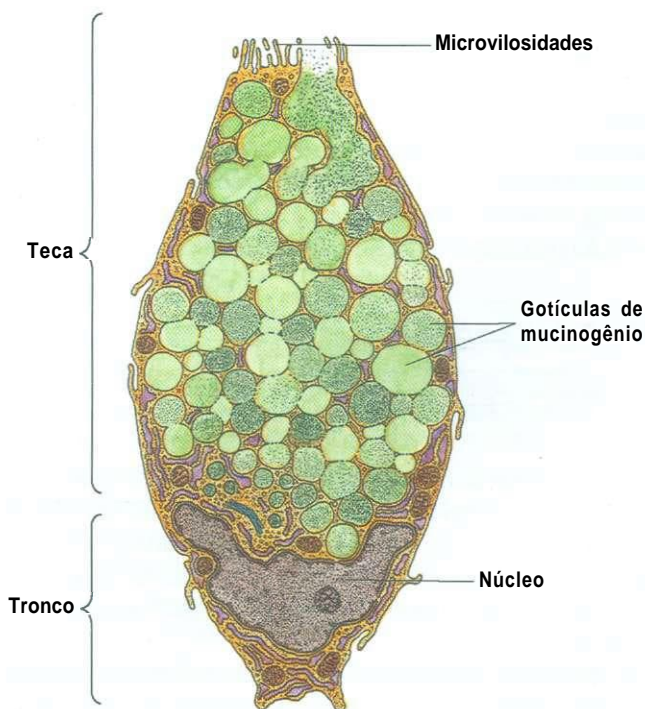


Fig. 5.21 Desenho esquemático da ultra-estrutura de uma célula caliciforme ilustrando os grânulos de secreção compactados da teca. (De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

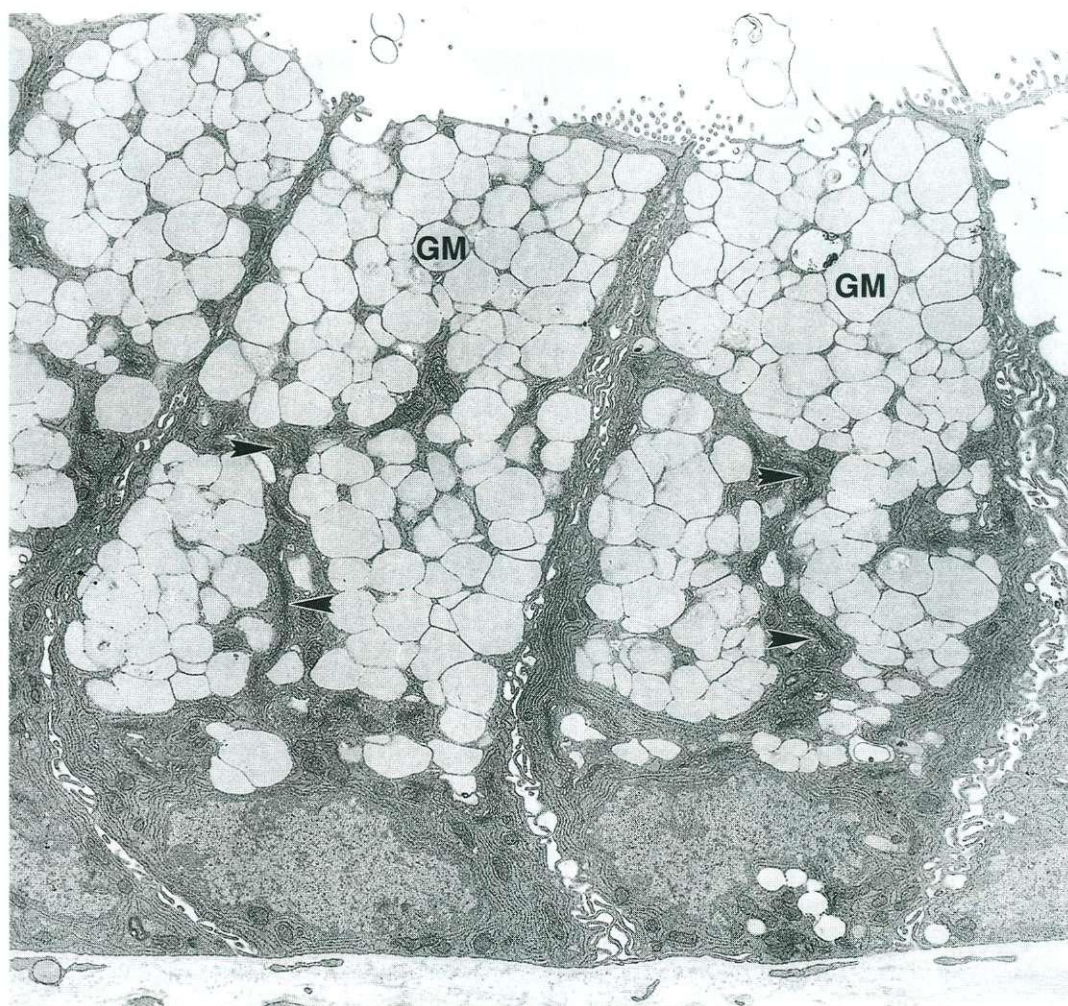


Fig. 5.22 Micrografia eletrônica de células caliciformes do cólon de coelho. Notar a presença de vários complexos de Golgi (*cabeças de setas*) e os numerosos grânulos de mucinógeno fortemente compactados (GM), que ocupam a porção apical das células (9.114 \times). (De Radwan KA, Oliver MG, e Specian RD: *Cytoarchitectural reorganization of rabbit colonic goblet cells during baseline secretion*. Am J Anat 198:365-376, 1990. Copyright © 1990. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

O processo de liberação do mucinógeno é regulado e estimulado por irritação química e pela inervação parassimpática, levando à exocitose de todo o conteúdo de secreção da célula, desta maneira lubrificando e protegendo a lâmina epitelial.

Glândulas Exócrinas Multicelulares

As glândulas exócrinas multicelulares existem como agrupamentos organizados de unidades secretoras.

As glândulas exócrinas multicelulares são compostas por agrupamentos de células secretoras dispostas em graus variados de organização. Estas células secretoras não agem sozinhas e de modo independente, mas funcionam como órgãos secretores. As glândulas multicelulares podem ter uma estrutura simples, exemplificada pelo epitélio glandular do útero e da mucosa gástrica, ou uma estrutura complexa composta por vários tipos de unidades secretoras e organizadas de um modo ramificado composto.

Por causa de seu arranjo estrutural, as glândulas multicelulares são classificadas de acordo com a organização de seus

componentes secretores e dutos, assim como de acordo com a forma de suas unidades secretoras (Fig. 5.23).

As glândulas multicelulares são classificadas como **simples**, quando seus dutos não são ramificados, e **compostas** quando seus dutos se ramificam. Elas ainda são classificadas de acordo com a morfologia de suas unidades secretoras em **tubulosas**, **acinosas** (também denominadas **alveolares**, assemelhando-se a uma uva), ou **tubuloalveolares** (Fig. 5.24).

As glândulas multicelulares maiores são envolvidas por uma **cápsula** de tecido conjuntivo **colagenoso**, que envia **septos** — faixas de tecido conjuntivo — para dentro da glândula, subdividindo-a em compartimentos menores denominados **lobos** e **lóbulos**. Os elementos vasculares, nervos e dutos utilizam os septos de tecido conjuntivo para entrar e sair da glândula. Além disso, os elementos do tecido conjuntivo dão a sustentação estrutural da glândula.

Os ácinos de muitas glândulas exócrinas multicelulares, tais como as glândulas sudoríparas e as grandes glândulas salivares, possuem **células mioepiteliais**, que partilham a lâmina basal

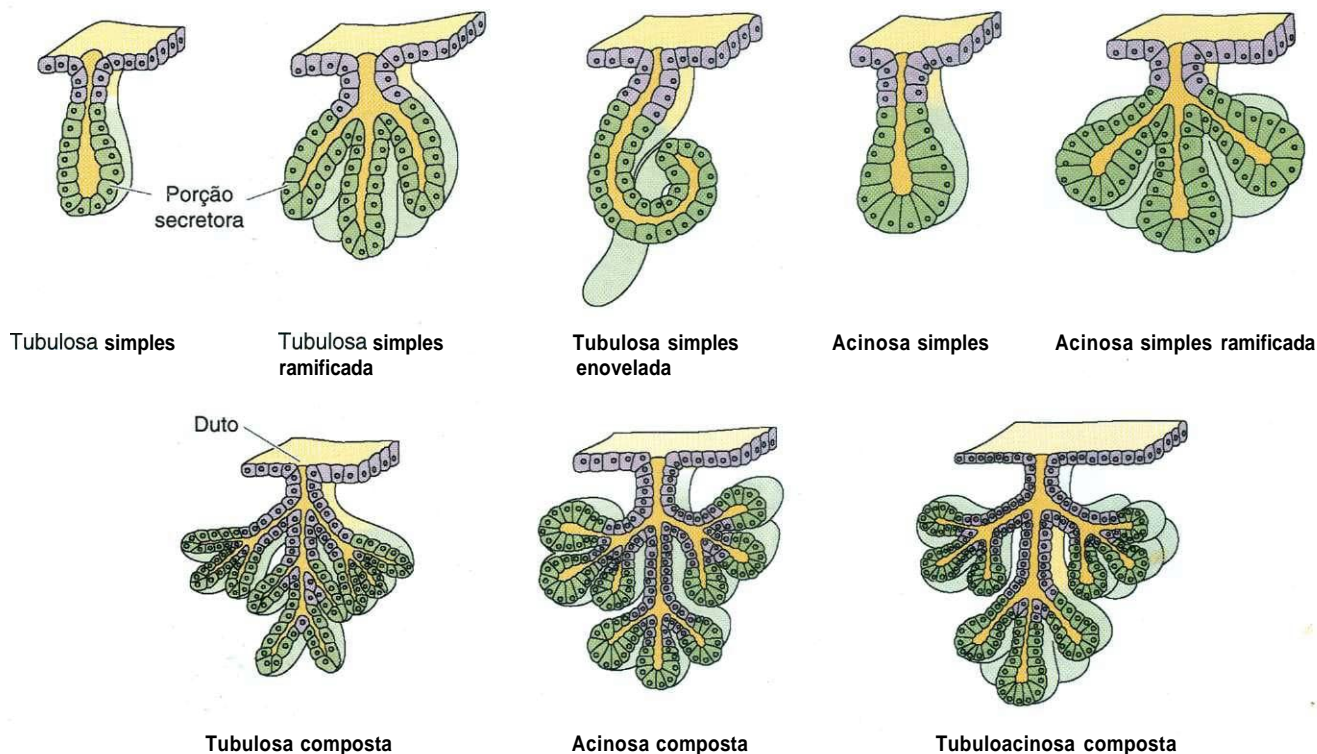


Fig. 5.23 Desenho esquemático da classificação das glândulas exócrinas multicelulares. O verde representa porção secretora; o roxo representa a porção dos dutos da glândula.

das células acinosas. Apesar de as células mioepiteliais serem de origem epitelial, elas têm algumas características das células musculares lisas, particularmente a contratilidade. Estas células possuem núcleos pequenos e um citoplasma fibrilar escasso, que se irradia do corpo celular e enrola-se em torno dos ácinos e de alguns dos pequenos dutos (Fig. 5.25; ver Fig. 5.24). Suas contrações auxiliam a expulsar a secreção dos ácinos e de alguns dutos pequenos.

Glândulas Endócrinas

As glândulas endócrinas não possuem dutos, e seu produto de secreção é, portanto, liberado diretamente no sangue, ou no sistema linfático.

As **glândulas endócrinas** liberam sua secreção, os hormônios, nos vasos sanguíneos ou linfáticos, através dos quais é levada para os **órgãos-alvo**. As grandes glândulas endócrinas do corpo incluem as glândulas adrenal (supra-renal), hipófise (pituitária), tireóide, paratireóide e pineal, assim como os ovários, placenta e testículos.

As ilhotas de Langerhans e as células intersticiais de Leydig são diferentes, pois são compostas por agrupamentos de células abrigadas no estroma de tecido conjuntivo de outros órgãos (pâncreas e testículo, respectivamente). Os hormônios secretados pelas glândulas endócrinas incluem peptídios, proteínas, aminoácidos modificados, esteróides e glicoproteínas. Por causa de sua complexidade e importante papel desempenhado na regulação dos processos do organismo, as glândulas endócrinas são estudadas detalhadamente no Capítulo 13.

As células secretoras das glândulas endócrinas estão organizadas em **cordões** celulares, ou em **folículos**. No tipo **cordonal**, a disposição mais comum, as células formam cordões anastomosantes em torno de capilares ou sinusóides sanguíneos. O hormônio a ser secretado é armazenado intracelularmente e é liberado com a chegada da molécula sinalizadora apropriada, ou de impulso nervoso. Exemplos de glândula endócrina do tipo cordonal incluem a adrenal, lobo anterior da hipófise e paratireóide.

No tipo **folicular** de glândula endócrina, as células secretoras (**células foliculares**) formam folículos que envolvem uma cavidade que recebe e armazena o hormônio secretado. Quando é recebido um sinal para sua liberação, o hormônio armazenado é reabsorvido pelas células foliculares, liberado no tecido conjuntivo e entra nos capilares sanguíneos. Um exemplo do tipo folicular de glândula endócrina é a tireóide.

Algumas glândulas do corpo são mistas; por exemplo, o pâncreas contém tanto unidades secretoras exócrinas como endócrinas. Nestas glândulas mistas (p.ex., pâncreas, ovário e testículo), a porção exócrina da glândula secreta seu produto em um ducto, enquanto a porção endócrina secreta seu produto na corrente sanguínea.

Sistema Neuroendócrino Difuso

O sistema neuroendócrino difuso funciona produzindo hormônios parácrinos e endócrinos.

Dispersas por todo o trato digestivo e sistema respiratório, há células endócrinas entremeadas entre as outras células secretoras.

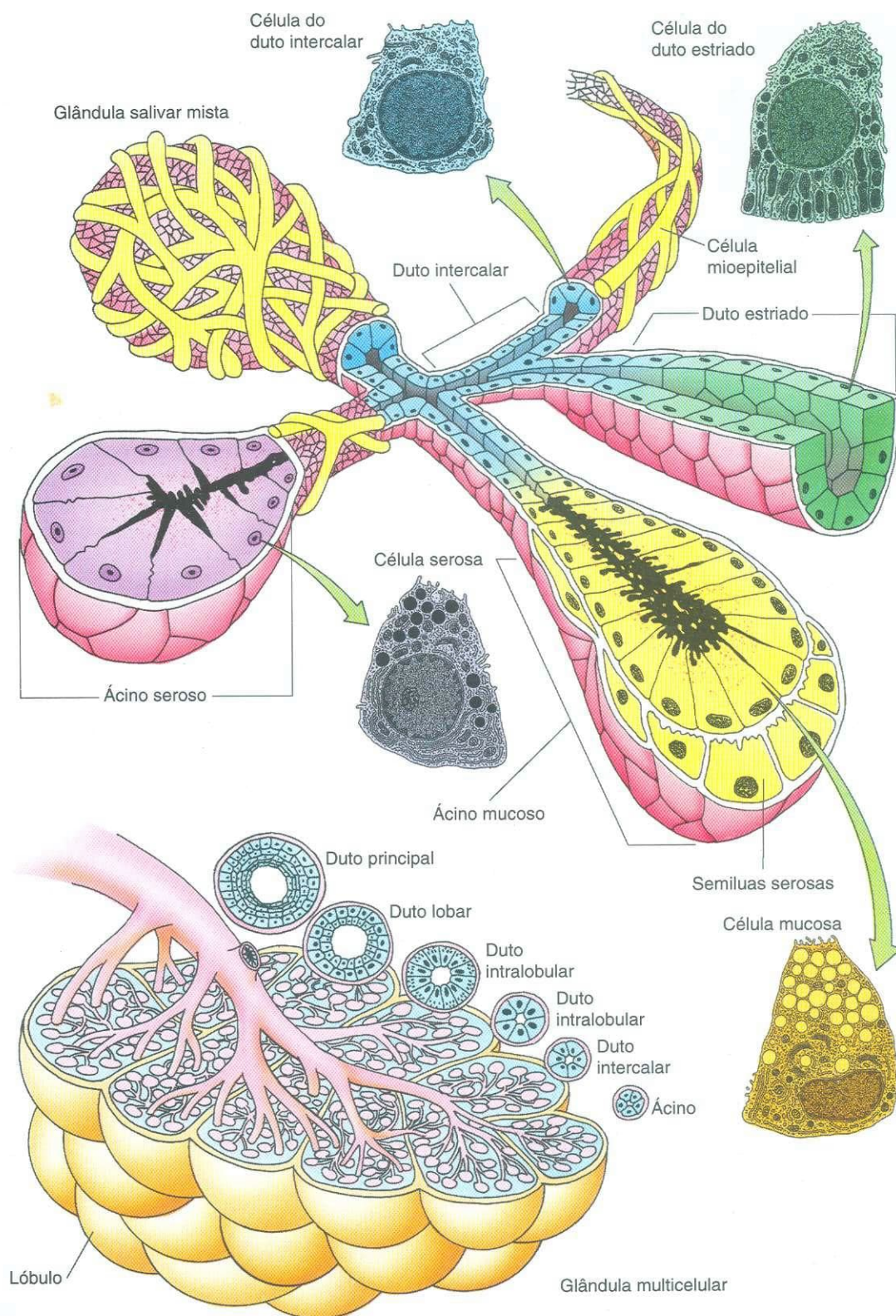


Fig. 5.24 Desenho esquemático de uma glândula salivar mostrando sua organização, unidades secretoras e sistema de dutos.

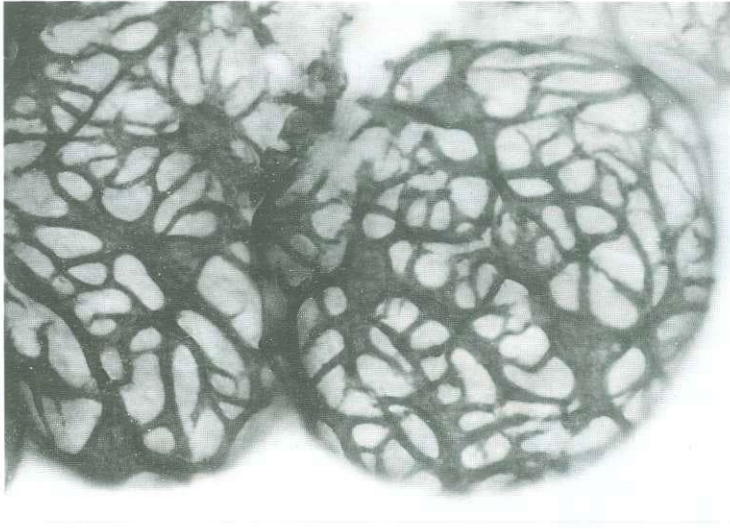


Fig. 5.25 Micrografia óptica de células mioepiteliais imunocoradas para actina. As células mioepiteliais envolvem os ácinos (640×). (De Satoh Y, Habara Y, Kanno T, Ono K: Carbamylcholine-induced morphological changes and spatial dynamics of $[Ca^{2+}]_i$ in Harderian glands of guinea pigs: Calcium-dependent lipid secretion and contraction of myoepithelial cells. *Cell Tiss Res* 274:1-14, 1993. Copyright by Springer-Verlag.)

Estas células, membros do **sistema neuroendócrino difuso (DNES)**, produzem vários hormônios parácrinos e endócrinos. Como estas células são capazes de captar precursores de aminas e de descarboxilar aminoácidos, elas também são chamadas **células**

APUD (amine precursor *uptake* and *decarboxilation*). Como algumas destas células coram-se com sais de prata, elas também eram denominadas **células argentafins** e **argirófilas**. Estas células são descritas com maiores detalhes no Capítulo 17.

Tecido Conjuntivo

Como seu nome indica, o tecido conjuntivo forma um contínuo com os tecidos epitelial, muscular e nervoso, assim como com outros componentes dos tecidos conjuntivos, a fim de manter um corpo funcionalmente integrado. A maior parte dos tecidos conjuntivos origina-se do **mesoderma**, a camada germinativa mediana dos tecidos embrionários. As células multipotentes do embrião originam-se desta camada, o **mesênquima**, apesar de, em algumas áreas da cabeça e do pescoço, o mesênquima originar-se também da crista neural. As células **mesenquimatosas** migram por todo o corpo dando origem aos tecidos conjuntivos e suas células, incluindo as do osso, cartilagem, tendões, cápsulas, células sangüíneas e **hematopoéticas** e células linfóides (Fig. 6.1). O tecido conjuntivo maduro é classificado em **tecido conjuntivo propriamente dito**, principal assunto deste capítulo, e **tecido conjuntivo especializado** (i.e., cartilagem, osso e sangue), vistos de modo detalhado nos Caps. 7 e 10.

O tecido conjuntivo é composto por células e matriz extracelular, que consiste de substância fundamental e fibras (Figs. 6.2 e 6.3). As células são os componentes mais importantes em alguns tecidos conjuntivos. Por exemplo, os fibroblastos são os componentes mais importantes do tecido conjuntivo frouxo; estas células fabricam e mantêm as fibras e a substância fundamental, que constituem a matriz extracelular. Já as fibras são o componente mais importante dos tendões e ligamentos. Além disso, outros tecidos conjuntivos, a substância fundamental é a mais importante, pois é onde algumas células especializadas do tecido conjuntivo exercem suas funções. Assim, todos os três componentes são críticos para os papéis desempenhados pelo tecido conjuntivo no corpo.

FUNÇÕES DO TECIDO CONJUNTIVO

Apesar de muitas funções serem atribuídas ao tecido conjuntivo, suas funções básicas incluem:

- Dar **sustentação** estrutural
- Servir de **meio para trocas**
- Ajudar a **defesa e proteção** do corpo
- Formar um local de **armazenamento de gordura**

Os ossos, cartilagem e ligamentos, que mantêm os ossos unidos, assim como os tendões, que prendem os músculos ao osso, agem como **sustentação**. Do mesmo modo, o tecido conjuntivo, que forma as cápsulas que envolvem órgãos, e o estroma, que forma o esqueleto estrutural dentro dos órgãos, têm a função de sustentação. O tecido conjuntivo também funciona como um **meio para trocas** de resíduos **metabólicos**, nutrientes e oxigênio entre o sangue e muitas das células do corpo.

As funções de **defesa e proteção** são efetuadas por (1) células **fagocitárias** do corpo, que englobam e destroem resíduos celulares, partículas estranhas e microorganismos; (2) células imunocompetentes, que produzem anticorpos contra antígenos; e (3) algumas células produtoras de substâncias farmacológicas que auxiliam a controlar a inflamação. Os tecidos conjuntivos também ajudam a proteger o corpo formando uma barreira física contra a invasão e disseminação de microorganismos.

MATRIZ EXTRACELULAR

A matriz extracelular, composta por substância fundamental e fibras, resiste a forças de compressão e tração. Os componentes da matriz extracelular estão descritos no Cap. 4, e suas características mais destacadas são revistas aqui **resumidamente**.

Substância Fundamental

A substância fundamental é um material hidratado, amorfo, composto por **glicosaminoglicanos**, longos polímeros não-ramificados de dissacarídeos que se repetem; **proteoglicanos**, os eixos protéicos aos quais vários glicosaminoglicanos estão ligados co-valentemente; e **glicoproteínas de adesão**, grandes macromoléculas responsáveis pela adesão de vários componentes da matriz extracelular uns aos outros, e a **integrinas** e distroglicanos da membrana celular (ver Fig. 4.3).

Os **glicosaminoglicanos** são de dois tipos principais: sulfatados, que incluem queratan-sulfato, heparan-sulfato, hepa-

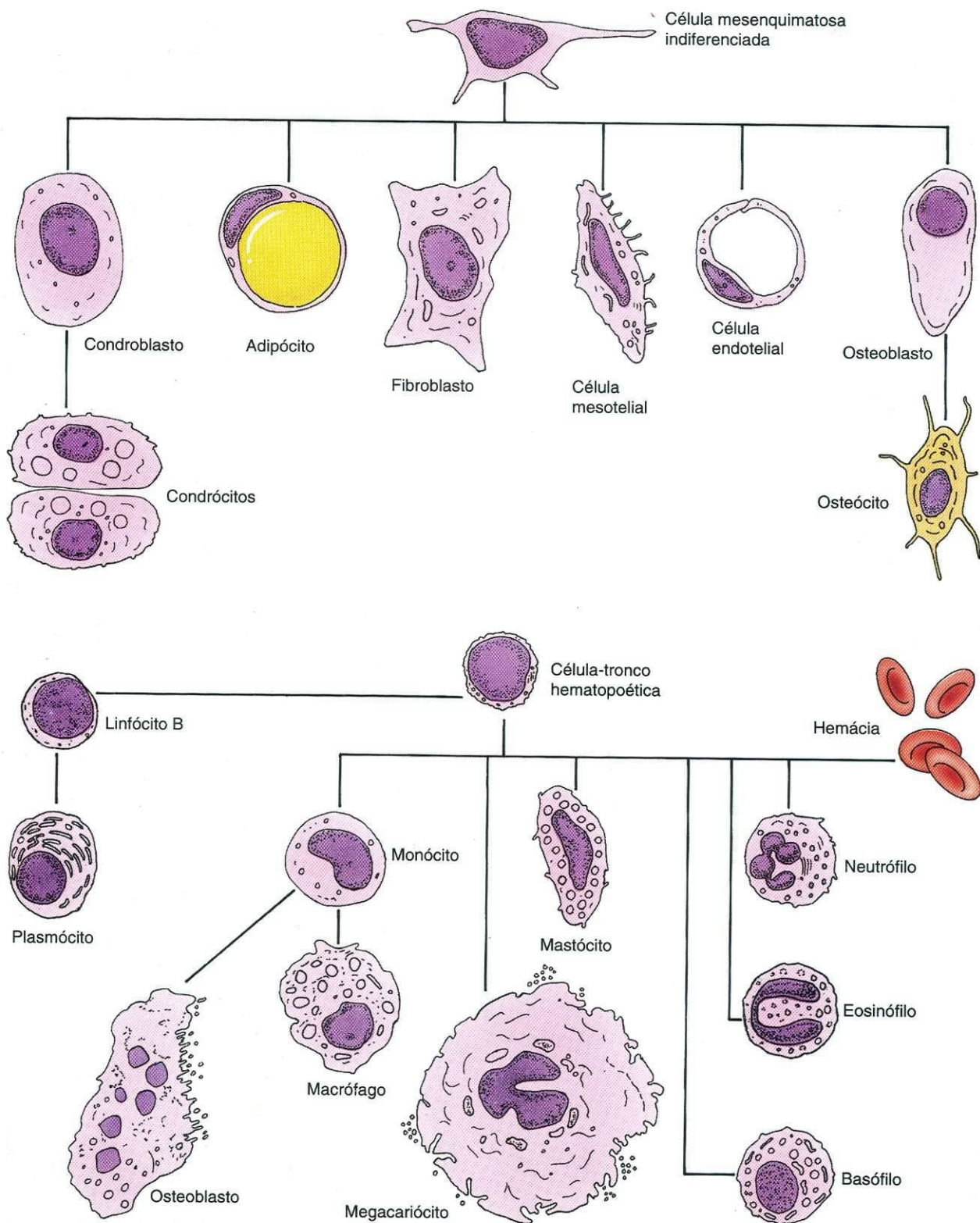


Fig. 6.1 Desenho esquemático das origens das células do tecido conjuntivo. As células não foram desenhadas em escala.

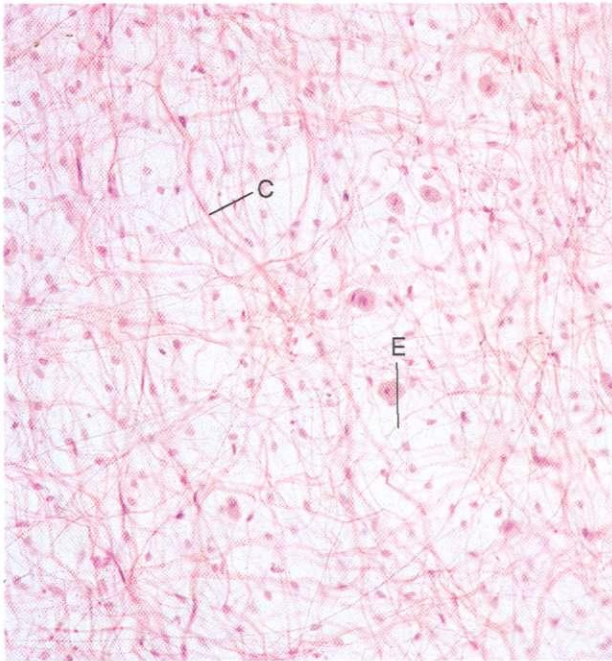


Fig. 6.2 Micrografia óptica de tecido conjuntivo frouxo (areolar) mostrando fibras colágenas (C) e elásticas (E) e alguns dos tipos de células comuns do tecido conjuntivo frouxo (132X).

rina, condroitino-sulfatos e dermatan-sulfato; e não-sulfatados, que incluem o ácido hialurônico.

Os **proteoglicanos** são ligados **co-valentemente** ao ácido hialurônico e formam macromoléculas muito grandes denominadas **agregados de agregcano**, responsáveis pelo estado de gel da matriz extracelular.

As **glicoproteínas de adesão** são de vários tipos. Algumas localizam-se preferencialmente na lâmina basal, como a **laminina**, ou na cartilagem e osso, como a **condroitina** e a **osteonectina**, respectivamente. Ainda outras geralmente estão dispersas por toda a matriz extracelular, tais como a **fibronectina**.

Fibras

As fibras da matriz extracelular são de colágeno (e reticulares) e elásticas. As fibras de **colágeno** são **inelásticas** e possuem grande resistência à tração. Cada fibra é constituída por subunidades finas, a molécula de **tropocolágeno**, composta por três cadeias α enroladas uma em torno da outra em uma configuração helicoidal. São conhecidos pelo menos 15 tipos diferentes de fibras de colágeno, que variam nas seqüências de aminoácidos de suas cadeias α . Os aminoácidos mais comuns do colágeno são **glicina**, **prolina**, **hidroxiprolina** e **hidroxilisina**. Os seis tipos principais de colágeno, caracterizados no Quadro 4.2, estão resumidos a seguir:

- **Tipo I:** tecido conjuntivo propriamente dito, osso, dentina e cimento
- **Tipo II:** cartilagens hialina e elástica
- **Tipo III:** fibras reticulares
- **Tipo IV:** lâmina densa da lâmina basal

- **Tipo V:** associado ao colágeno tipo I e na placenta
- **Tipo VII:** liga a lâmina basal à lâmina reticular

Na microscopia eletrônica, a maior parte dos tipos de fibras mostra uma periodicidade de 67 nm, causada pela deposição de metais pesados nas **regiões lacunares** das fibras (ver Fig. 4.5). O colágeno do **tipo IV** não se reúne em fibras e, portanto, não possui periodicidade.

As **fibras elásticas** são constituídas por **elastina** e microfibrilas. Estas fibras são altamente elásticas e podem ser **distendidas** até **150%** de seu comprimento em repouso, sem se romperem. Sua elasticidade é causada pela proteína elastina, e sua estabilidade é causada pela presença de microfibrilas. A **elastina** é um material **amorfo** cujos principais aminoácidos que a compõem são a **glicina** e a **prolina**. Além disso, a elastina é rica em lisina, o aminoácido responsável pela formação dos **resíduos de desmosina**, altamente deformáveis, que dão um alto grau de elasticidade a estas fibras.

COMPONENTES CELULARES

As células dos tecidos conjuntivos são agrupadas em duas categorias, **células fixas (residentes)** e **células transitórias** (ver Fig. 6.1).

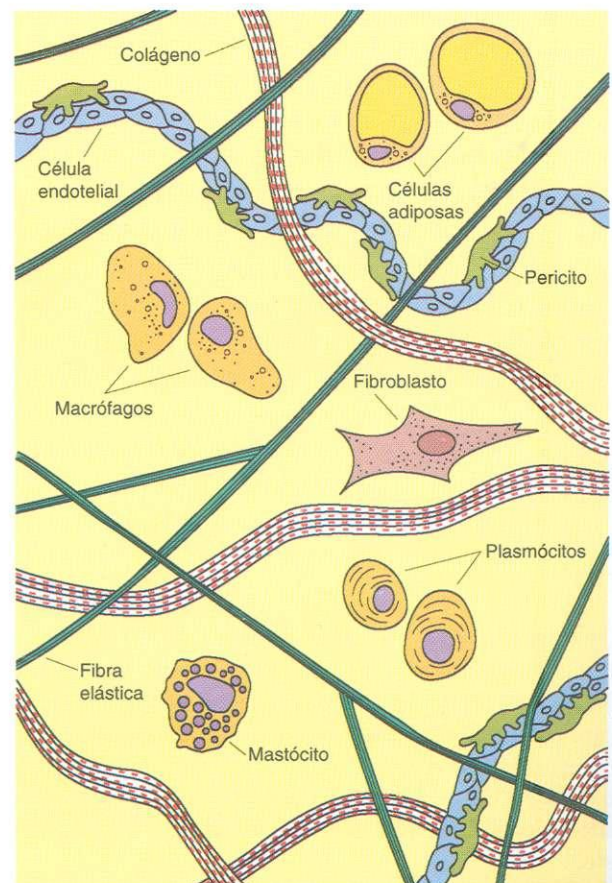


Fig. 6.3 Desenho esquemático ilustrando os tipos celulares e tipos de fibras do tecido conjuntivo frouxo. As células não foram desenhadas em escala.

As **células fixas** são populações de células residentes que se desenvolvem e permanecem no local no tecido conjuntivo onde exercem suas funções. As células fixas constituem uma população estável e de vida longa, que inclui:

- Fibroblastos
- Células adiposas
- Pericitos
- Mastócitos
- Macrófagos

Além destas, alguns autores consideram alguns dos tipos de macrófagos (p. ex., as células de Kupffer do fígado) como células fixas do tecido conjuntivo.

As **células transitórias** (células livres ou migrantes) originam-se principalmente da medula óssea e circulam no sangue. Ao receberem o estímulo ou sinal adequado, estas células abandonam a corrente sanguínea e migram para o tecido conjuntivo, no qual realizam suas funções específicas. Como a maioria destas células móveis geralmente tem vida curta, elas necessitam ser repostas continuamente a partir de uma grande população de **células-tronco**. As células transitórias incluem:

- Plasmócitos
- Linfócitos
- Neutrófilos
- Eosinófilos
- Basófilos
- Monócitos
- Macrófagos

Células Fixas do Tecido Conjuntivo

Entre as células residentes do tecido conjuntivo, os fibroblastos são as mais abundantes e mais amplamente distribuídas. Os quatro tipos de células do tecido conjuntivo claramente fixas são descritos aqui; os macrófagos, que possuem algumas propriedades fixas e algumas transitórias, são discutidos adiante sob "Macrófagos".

Fibroblastos

Os fibroblastos, o tipo celular mais abundante do tecido conjuntivo, são responsáveis pela síntese de quase toda a matriz extracelular.

Os **fibroblastos**, que sintetizam a matriz extracelular do tecido conjuntivo, originam-se de células mesenquimatosas indiferenciadas (ver Fig. 6.1). Os fibroblastos podem estar em um estado ativo ou quiescente. Alguns **histologistas** fazem distinção entre estes dois estados, denominando **fibrócitos** as células quiescentes; entretanto, como estes dois estados são transitórios, neste texto usamos o termo **fibroblasto**.

Os **fibroblastos ativos** com frequência localizam-se em íntima associação com feixes de colágeno, colocando-se paralelamente ao eixo maior da fibra (Fig. 6.4). Estes fibroblastos



Fig. 6.4 Micrografia eletrônica mostrando parte de um fibroblasto e fibras de colágeno compactadas do tendão de rato. Observar a heterocromatina do núcleo e o retículo endoplasmático granular (REG) no citoplasma. Também podem ser observadas as estrias das fibras de colágeno. (De Ralphs JR, Benjamin M, Thornett A: Cell and matrix biology of the suprapatella in the rat: A structural study of fibrocartilage in a tendon subject to compression. Anat Rec 231:167-177, 1991. Copyright © 1991. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

são células alongadas, fusiformes com um citoplasma de coloração clara que, quando corado com hematoxilina e eosina, com frequência é difícil de ser distinguido do colágeno. A parte mais óbvia da célula é o núcleo, mais fortemente corado, granuloso e contendo um nucléolo bem definido. A microscopia eletrônica mostra um aparelho de Golgi proeminente e um retículo endoplasmático granular (REG) abundante no fibroblasto, especialmente quando esta célula está produzindo ativamente matriz, como durante a cicatrização. A actina e a α -actinina estão localizadas na periferia da célula, e a miosina está presente em todo o citoplasma.

Os **fibroblastos inativos** são menores, mais ovóides e possuem um citoplasma **acidófilo**. Seu núcleo é menor, alongado e cora-se mais intensamente. A microscopia eletrônica mostra uma quantidade escassa de REG, mas abundância de ribossomos livres.

Apesar de serem consideradas células fixas dos tecidos conjuntivos, os fibroblastos são capazes de alguma movimentação. Raramente os fibroblastos passam por divisão celular, mas podem fazê-lo durante a cicatrização. Entretanto, estas células podem diferenciar-se em células adiposas, condrócitos (durante a formação de **fibrocartilagem**), e osteoblastos (em condições patológicas).

Miofibroblastos

Os miofibroblastos são fibroblastos modificados, que possuem características semelhantes tanto às dos fibroblastos como às das células musculares lisas.

Histologicamente, na microscopia óptica de rotina os fibroblastos e os **miofibroblastos** não são distinguidos com facilidade. Entretanto, a microscopia eletrônica revela que os miofibroblastos têm feixes de filamentos de actina e corpos densos



Fig. 6.5 Micrografia eletrônica de adipócitos da hipoderme do rato em vários estágios de maturação. Observar o adipócito na parte superior da micrografia com seu núcleo e citoplasma deslocados para a periferia pela gotícula de gordura. (De Hausman GJ, Campion DR, Richardson RL, and Martin RJ: Adipocyte development in the rat hypodermis. Am J Anat 161:85-100, 1981. Copyright © 1981. Reproduzido com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

semelhantes aos de uma célula muscular lisa. Os miofibroblastos diferem das células musculares lisas por não possuírem uma lâmina externa (lâmina basal). Os miofibroblastos são abundantes em áreas de cicatrização de lesões; eles também são encontrados no ligamento periodontal, no qual, provavelmente, auxiliam a erupção do dente.

Pericitos

Os pericitos envolvem as células endoteliais dos capilares e pequenas vênulas e, tecnicamente, situam-se fora do compartimento do tecido conjuntivo por possuírem sua própria lâmina basal.

Os pericitos, originários de células mesenquimais indiferenciadas, circundam parcialmente as células endoteliais de capilares e pequenas vênulas (ver Fig. 6.3). Tecnicamente, estas células perivasculares estão fora do compartimento do tecido conjuntivo, pois estão envolvidas por sua própria lâmina basal, que pode estar fundida com a das células endoteliais. Os pericitos possuem características de células de músculo liso e de células endoteliais, sugerindo que, em certas condições, elas podem diferenciar-se em outras células. Os pericitos são discutidos mais amplamente no Cap. 11.

Células Adiposas

As células adiposas são células completamente diferenciadas, cuja função é sintetizar, armazenar e liberar gordura.

As células adiposas, ou adipócitos, também se originam de células mesenquimatosas indiferenciadas (Fig. 6.5), apesar de alguns histologistas acreditarem que os fibroblastos também podem dar origem a células adiposas. Estas células são completamente diferenciadas e não passam por divisão celular. Elas funcionam na síntese e armazenamento de triglicerídios. Há dois tipos de células adiposas, que constituem dois tipos de tecido adiposo. As células com uma única gotícula grande de lipídio, denominadas células adiposas uniloculares, formam o tecido adiposo branco, e as células com múltiplas pequenas gotículas de lipídio, denominadas células adiposas multiloculares, formam o tecido adiposo pardo (ou marrom). A gordura branca é muito mais abundante que a gordura parda. Como será discutido adiante, a distribuição e histofisiologia dos dois tipos de tecido adiposo são diferentes. Aqui descrevemos as características histológicas dos próprios adipócitos.

Os adipócitos da gordura branca são células grandes, esféricas, com até 120 μm de diâmetro, que se tornam poliédricas quando compactadas no tecido adiposo (Fig. 6.6). As células da gordura unilocular armazenam gordura continuamente sob a forma de uma única gotícula, que aumenta tanto que seu citoplasma e núcleo são deslocados para a periferia contra a membrana plasmática dando a estas células um perfil de "anel de sinete", quando observadas ao microscópio óptico. Na microscopia eletrônica mostram um pequeno complexo de Golgi

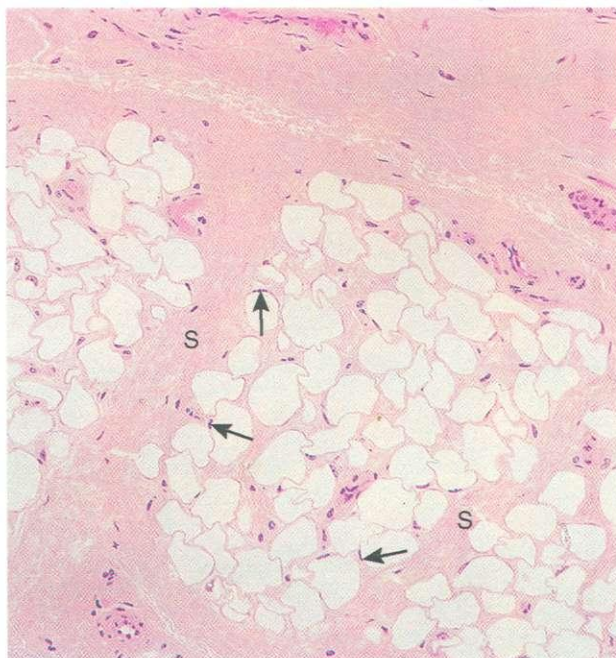


Fig. 6.6 Micrografia óptica de tecido adiposo branco da hipoderme de macaco (132X). O lipídio foi extraído durante o processamento do tecido. Notar como o citoplasma e os núcleos (setas) estão deslocados para a periferia. Sep tos (S) dividem a gordura em lóbulos.

adjacente ao núcleo, alguns mitocôndrios e um R E G escasso, mas abundantes ribossomos livres. A microscopia eletrônica mostra claramente que a gotícula de gordura não está envolvida por uma membrana, mas isto não é **distinguível** na microscopia óptica. A superfície externa da membrana plasmática está envolvida por uma substância semelhante à lâmina basal. Na superfície da membrana plasmática foram observadas minúsculas vesículas pinocíticas, cuja função ainda não foi esclarecida. Durante o jejum, a superfície celular torna-se irregular, apresentando prolongamentos semelhantes a pseudópodos.

Os adipócitos multiloculares diferem dos adipócitos uniloculares em vários aspectos. Primeiro, as células da gordura parda são menores e mais **poligonais** do que as células da gordura branca. Além disso, como a célula da gordura parda armazena gordura em várias gotículas esféricas pequenas, e não em uma única gotícula, o núcleo, esférico, não fica espremido contra a membrana plasmática. As células da gordura multilocular contêm muito mais mitocôndrios, mas muito menos ribossomos livres do que as células de gordura unilocular (Fig. 6.7). As células da gordura parda não têm R E G, mas possuem retículo endoplasmático liso (REL).



Fig. 6.7 Tecido multilocular (gordura parda) do morcego (11.000X). Notar os numerosos mitocôndrios dispersos por toda a célula. (De Fawcett, DW: An Atlas of Fine Structure. The Cell. Philadelphia, WB Saunders, 1966.)

Armazenamento e Liberação de Gordura pelas Células Adiposas

Durante a digestão, a gordura é cindida no duodeno pela **lipase pancreática** em **ácidos graxos** e **glicerol**. O epitélio intestinal absorve estas substâncias e as reesterifica no retículo endoplasmático liso em **triglicerídios** que, então, são envolvidos por proteínas formando **quilomícrons**. Os quilomícrons passam através da membrana basolateral das células **absortivas**, são liberados no espaço extracelular e penetram nos capilares linfáticos quilíferos da **vilosidade**, e são levados pela **linfa** para o sangue. Além disso, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), sintetizada pelo fígado, e ácidos graxos ligados à **albumina** também estão presentes no sangue.

Uma vez nos capilares do tecido adiposo, a VLDL, os ácidos graxos e os quilomícrons são expostos à **lipase de lipoproteína** (produzida por células adiposas) que os decompõe em ácidos graxos livres e glicerol (Fig. 6.8). Os ácidos graxos vão para o tecido conjuntivo e difundem-se através das membranas celulares dos adipócitos. Estas células então combinam seu próprio glicerol fosfato com os ácidos graxos importados formando triglicerídios, que são acrescentados às gotículas de **lipídio** em formação dentro dos adipócitos até haver necessidade deles. Quando estimuladas pela insulina, as células adiposas podem converter glicose e aminoácidos em ácidos graxos.

A **noradrenalina** é liberada por terminações nervosas de neurônios simpáticos pós-ganglionares, na vizinhança das células adiposas. Durante exercício vigoroso, a **adrenalina** e a **noradrenalina** são liberadas pela medula da adrenal. Estes dois hormônios ligam-se a seus receptores respectivos do plasmalema do adipócito ativando a **adenilato ciclase**, formam **adenosina monofosfato cíclica (cAMP)**, um segundo mensageiro, levando à ativação da **lipase hormônio-sensível**. Esta última enzima cinde triglicerídios em ácidos graxos e glicerol, que são liberados no sangue.

As células adiposas são encontradas disseminadas por todo o corpo, no tecido conjuntivo frouxo e concentradas ao longo dos vasos sanguíneos. Elas podem, também, se reunir em grupos, formando o tecido adiposo.

Mastócitos

Os mastócitos originam-se de células-tronco da medula óssea e funcionam mediando o processo inflamatório e as reações de hipersensibilidade imediata.

Os **mastócitos**, uma das maiores células fixas do tecido conjuntivo, têm 20 a 30 μm de diâmetro. Eles são ovóides e seu núcleo é central e esférico (Fig. 6.9). Diferentemente dos outros três tipos de células fixas discutidas anteriormente, provavelmente os mastócitos originam-se de precursores da medula óssea (ver Fig. 6.1).

A presença de numerosos grânulos citoplasmáticos é a característica morfológica que permite identificar os mastócitos (Fig. 6.10). O tamanho destes grânulos, envolvidos por uma membrana, varia de 0,3 a 0,8 μm . Como estes grânulos contêm **heparina** (ou **condroitino-sulfato**), um glicosaminoglicano sulfatado, eles se coram **metacromaticamente** com o azul

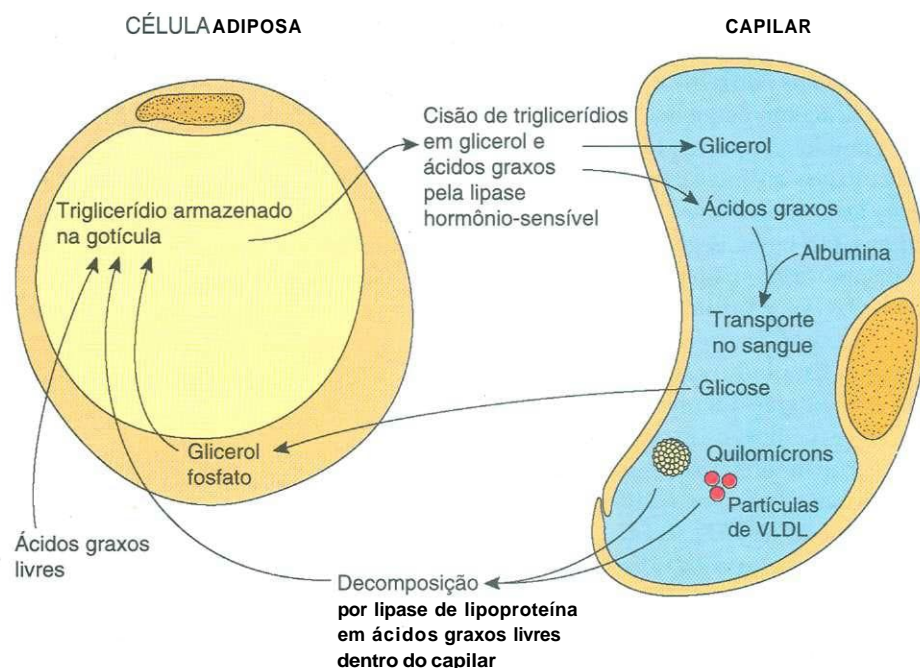


Fig. 6.8 Desenho esquemático do transporte de lipídios entre um capilar e um adipócito. Os lipídios são transportados pelo sangue sob a forma de quilomícrons e de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). A enzima lipase para lipoproteínas, produzida pela célula adiposa e transportada para a luz do capilar, hidrolisa os lipídios em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos difundem-se pelo tecido conjuntivo do tecido adiposo e nos lipócitos, onde são reesterificados em triglicerídios para serem armazenados. Quando necessário, os triglicerídios armazenados pelo adipócito são hidrolisados pela *lipase hormônio-sensível* em ácidos graxos e glicerol. Então estes vão para os espaços do tecido conjuntivo do tecido adiposo e de lá para um capilar, onde se ligam à albumina e são transportados pelo sangue. A glicose dos capilares pode ser transportada para os adipócitos, que produzem lipídios usando carboidratos como fontes.

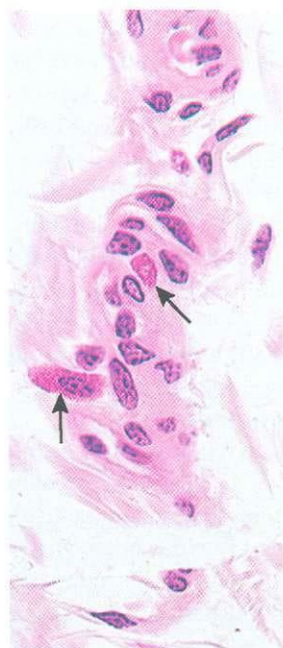


Fig. 6.9 Micrografia óptica de mastócitos (*setas*) do tecido conjuntivo de macaco (540X).

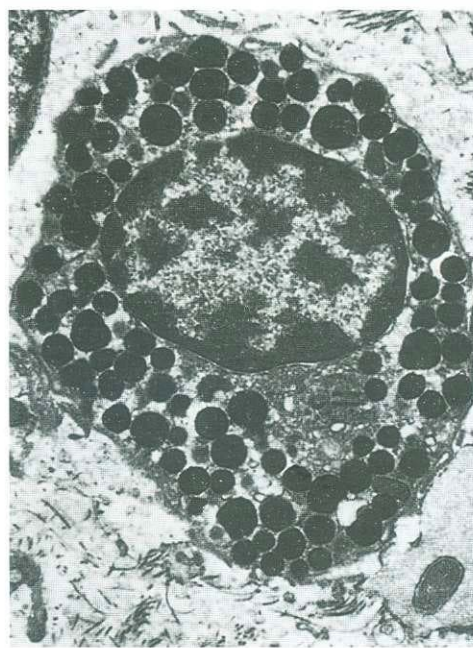


Fig. 6.10 Micrografia eletrônica de um mastócito de rato (5.500X). Observar os grânulos densos preenchendo o citoplasma. (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WBSaunders, 1988.)

de toluidina. Estudos de microscopia eletrônica dos grânulos mostram diferenças de tamanho e da forma, assim como variações na ultra-estrutura, até dentro da mesma célula. Além dos grânulos, o citoplasma não apresenta nada de característico, pois contém vários mitocôndrios, alguns perfis dispersos de R E G e um complexo de Golgi relativamente pequeno.

Além da **heparina**, os grânulos do mastócito também contêm **histamina** (ou **condroitinos-sulfatos**), **proteases neutras** (triptase, quimase e carboxipeptidases), **aril-sulfatase** (assim como outras enzimas, tais como β -glicuronidase, quininogenase, peroxidase e superóxido dismutase), **fator quimiotático de eosinófilos (ECF)**, e **fator quimiotático de neutrófilos (NCF)**. Estes agentes farmacológicos presentes nos grânulos são denominados **mediadores primários** (também denominados **mediadores pré-formados**). Além das substâncias encontradas nos grânulos, os mastócitos sintetizam vários mediadores a partir de precursores derivados do ácido araquidônico da membrana. Estes mediadores neo-sintetizados incluem **leucotrienos (LTD₄, LTE₄ e LTC₄)**, **tromboxanos (TXA₂ e TXB₂)**, e **prostaglandinas (PGD₂)**. Também são liberadas várias outras **citocinas** cujos precursores não se originam do ácido araquidônico, tais como o **fator ativador de plaquetas (PAF)**, **bradicininas**, **interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6)**, e **fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)**. Todos estes mediadores neo-sintetizados são formados no momento de sua liberação, e são coletivamente denominados **mediadores secundários** (ou **neo-sintetizados**).

Desenvolvimento e Distribuição dos Mastócitos

Como os basófilos e os mastócitos possuem algumas características em comum, acreditou-se anteriormente que os mastócitos eram basófilos que haviam saído do sangue, a fim de realizar suas tarefas nos tecidos conjuntivos. Hoje em dia, sabe-se que basófilos e mastócitos são células distintas, que têm precursores distintos (ver Fig. 6.1). Provavelmente, os precursores dos mastócitos originam-se da medula óssea, circulam no sangue durante um curto período de tempo e depois vão para os tecidos conjuntivos, onde se diferenciam em mastócitos e adquirem seus grânulos citoplasmáticos característicos. Estas células vivem menos que poucos meses e, ocasionalmente, passam por divisão celular.

Os mastócitos distribuem-se por todo o corpo e localizam-se no tecido conjuntivo propriamente dito, onde se concentram ao longo dos pequenos vasos sanguíneos. Eles também estão presentes no tecido conjuntivo subepitelial dos sistemas respiratório e digestivo. Os mastócitos do tecido conjuntivo contêm principalmente heparina em seus grânulos, enquanto os localizados na mucosa do trato digestivo contêm **condroitino-sulfato** em vez de heparina. Estas células são denominadas **mastócitos de mucosa**.

Desconhece-se a razão para a existência destas duas populações diversas de mastócitos. Além disso, foi verificado que os mastócitos variam em seu fenótipo, morfologia, histoquímica, teor de mediadores e resposta. Assim, acredita-se que populações de mastócitos fenotipicamente diferentes funcionam de modo diferente na saúde e na doença. Os mastóci-

tos de mucosa liberam histamina para facilitar a ativação das células **parietais** do estômago para a produção de ácido clorídrico.

Ativação e Desgranulação dos Mastócitos

Os mastócitos possuem na superfície celular receptores de **Fc (FceRI)** para a imunoglobulina E (**IgE**). Eles funcionam no sistema imunológico iniciando uma resposta **inflamatória** denominada **reação de hipersensibilidade imediata** (cuja forma sistêmica, denominada **reação anafilática**, pode ter consequências fatais). Geralmente esta resposta é induzida por proteínas estranhas (**antígenos**), como o veneno de abelha, pólen e algumas drogas, da seguinte maneira:

- 1 A primeira exposição a qualquer destes antígenos induz a formação de anticorpos anti IgE, que se ligam aos receptores FceRI do plasmalema dos mastócitos, desta maneira **sensibilizando** estas células.
- 2 Em uma exposição subsequente ao *mesmo* antígeno, este se liga à IgE da superfície do mastócito causando a ligação cruzada dos anticorpos IgE ligados e agrupando estes receptores (Fig. 6.11).
- 3 A ligação e o agrupamento ativam **fatores de acoplamento de receptores** presos à membrana, que, por sua vez, iniciam pelo menos dois processos independentes, a liberação de **mediadores primários** dos grânulos e a síntese e liberação de **mediadores secundários**, cujos precursores vêm do ácido araquidônico, assim como de outras fontes de lipídios do citoplasma ou da membrana.
- 4 Esta liberação de mediadores pré-formados ocorre pela ativação de **adenilato ciclase**, a enzima responsável pela conversão de adenosina trifosfato (ATP) em cAMP.
- 5 Este aumento dos níveis de cAMP ativa a liberação de íons cálcio (Ca²⁺) de locais intracelulares de armazenamento e facilita um influxo de cálcio (Ca²⁺) de fontes extracelulares. O aumento resultante de Ca²⁺ do citossol leva os grânulos de secreção a se fundirem entre si e com a membrana celular. Estes processos levam à **desgranulação**, e à liberação do conteúdo dos grânulos, isto é, histamina, heparina, proteases neutras, aril-sulfatase e outras enzimas, fator quimiotático para eosinófilos e fator quimiotático para neutrófilos.
- 6 A ligação cruzada da IgE ligada à membrana também ativa a **fosfolipase A₂** que age sobre fosfolipídios da membrana formando **ácido araquidônico**.
- 7 O ácido araquidônico é convertido nos mediadores secundários **leucotrienos C₄, D₄ e E₄**, **prostaglandina D₂** e **tromboxano A₂**. Além disso, o mastócito libera outros agentes farmacológicos e citocinas neoformados. É importante observar que estes mediadores secundários *não* são armazenados nos grânulos dos mastócitos, mas sim produzidos e imediatamente liberados.

O Quadro 6.1 relaciona as fontes e atividades dos principais mediadores, primários e secundários, liberados pelos mastócitos.

Os mediadores primários e secundários liberados pelos mastócitos durante as reações de hipersensibilidade imediata

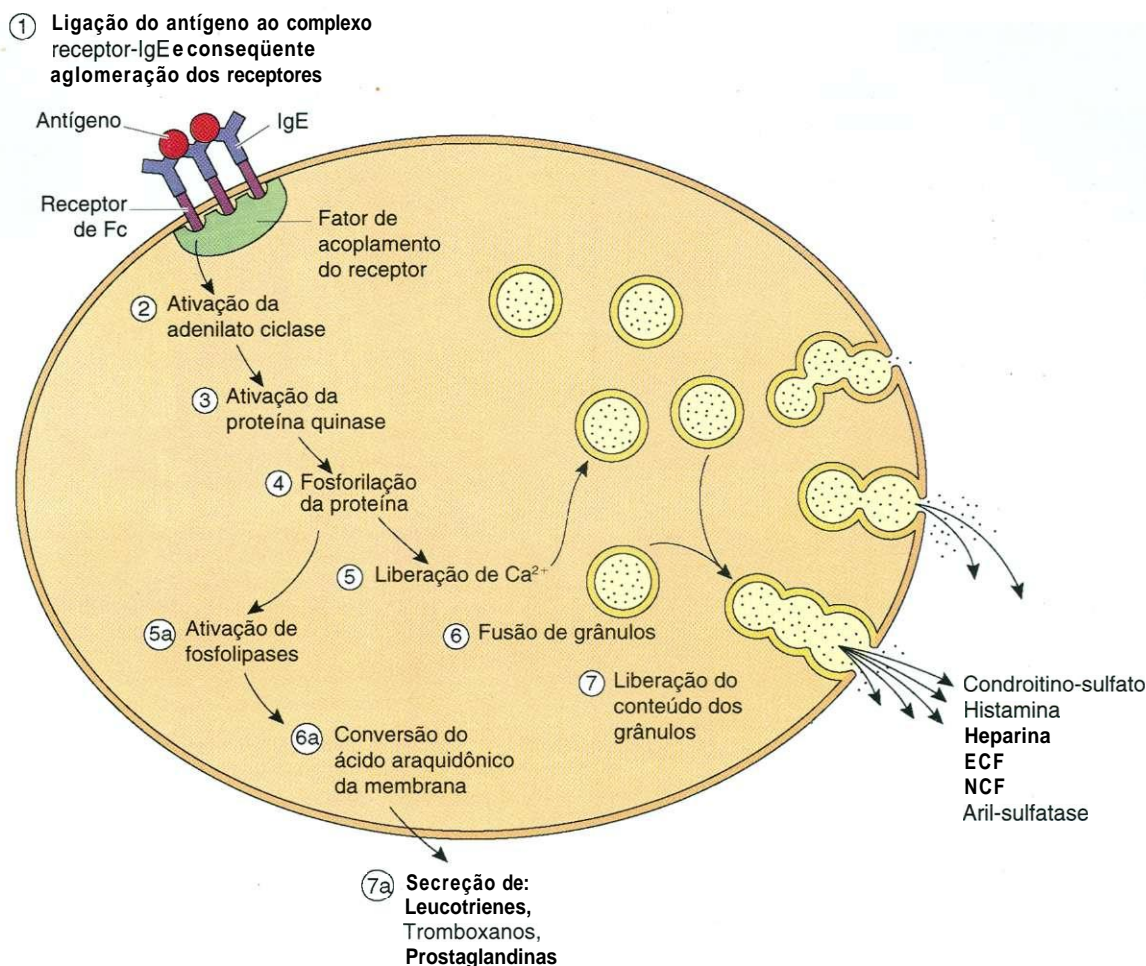


Fig. 6.11 Desenho esquemático ilustrando a ligação de antígenos e a ligação cruzada dos complexos imunoglobulina E (IgE)-receptor da membrana plasmática do mastócito. Este acontecimento desencadeia uma cascata de eventos que acaba resultando na síntese e liberação de leucotrienes e prostaglandinas, assim como na desgranulação que, desta maneira, libera histamina, heparina, fator quimiotático para eosinófilos (ECF) e fator quimiotático para neutrófilos (NCF).

dão início à resposta inflamatória, ativam o sistema de defesa do corpo atraindo leucócitos para o local da inflamação e modulam o grau da inflamação.

SEQÜÊNCIA DOS EVENTOS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

- 1 A **histamina** causa vasodilatação e aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos na vizinhança. Também causa broncoespasmo e aumenta a produção de muco do trato respiratório.
- 2 Componentes do complemento extravasam dos vasos sanguíneos e são cindidos por **proteases neutras** formando agentes inflamatórios adicionais.
- 3 O **fator quimiotático para eosinófilos** atrai eosinófilos para o local da inflamação. Estas células fagocitam complexos antígeno-anticorpo, destroem quaisquer parasitos presentes e limitam a resposta inflamatória.
- 4 O **fator quimiotático para neutrófilos** atrai neutrófilos para o local da inflamação. Estas células fagocitam e matam microorganismos, quando presentes.

- 5 Os **leucotrienes C_4 , D_4 e E_4** aumentam a permeabilidade vascular e causam broncoespasmo. Eles são vários milhares de vezes mais potentes que a histamina, em seus efeitos vasoativos.
- 6 A **prostaglandina D_2** causa broncoespasmo e aumenta a secreção de muco pela mucosa brônquica.
- 7 O **fator ativador de plaquetas** aumenta a permeabilidade vascular.
- 8 O **tromboxano A_2** é um poderoso mediador agregador de plaquetas e também causa vasoconstrição. Ele é rapidamente transformado em tromboxano V_2 , sua forma inativa.
- 9 A **bradixinina** é um poderoso dilatador vascular, que causa aumento da permeabilidade vascular. Ela também é responsável pela sensação de dor.

Como a desgranulação dos mastócitos geralmente é um fenômeno localizado, a resposta inflamatória típica é leve e específica para o local. Entretanto, uma **pessoa hiperalérgica** pode ter uma reação de hipersensibilidade imediata sistêmica e grave, que, rapidamente, pode resultar na morte da pessoa (em questão de algumas horas), caso não seja tratada.

QUADRO 6.1 Principais Mediadores Primários e Secundários Liberados pelos Mastócitos

SUBSTÂNCIA	TIPO DE MEDIADOR	FONTE	AÇÃO
Histamina	Primário	Grânulo	Aumenta a permeabilidade vascular; vasodilatação; contração do músculo liso dos brônquios; aumenta a produção de muco
Heparina	Primário	Grânulo	Anticoagulante liga e inativa a histamina
Condroitino-sulfato	Primário	Grânulo	Liga e inativa a histamina
Aril-sulfatase	Primário	Grânulo	Inativa o leucotriene C_4 limitando, desta maneira, a resposta inflamatória
Proteases neutras	Primário	Grânulo	Cisão de proteína para ativar o complemento (especialmente C3a); aumenta a resposta inflamatória
Fator quimiotático para eosinófilos	Primário	Grânulo	Atrai eosinófilos para o local da inflamação
Fator quimiotático para neutrófilos	Primário	Grânulo	Atrai neutrófilos para o local da inflamação
Leucotrienes C_4 , D_4 e E_4	Secundário	Membrana lipídica	Vasodilatador; aumenta a permeabilidade vascular; contrai o músculo liso dos brônquios
Prostaglandina D_2	Secundário	Membrana lipídica	Causa contração do músculo liso brônquico; aumenta a secreção de muco; vasoconstrição
Tromboxano A_2	Secundário	Membrana lipídica	Causa agregação de plaquetas; vasoconstrição
Bradicininas	Secundário	Formadas pela atividade de enzimas localizadas nos grânulos	Causa permeabilidade vascular e é responsável pela sensação de dor
Fator ativador de plaquetas	Secundário	Ativado pela fosfolipase A_2	Atrai neutrófilos e eosinófilos; causa permeabilidade vascular e contração do músculo liso dos brônquios

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As vítimas de uma crise de **febre do feno** sofrem por causa dos efeitos da **histamina** liberada pelos mastócitos da mucosa nasal, que causa edema localizado e aumento da permeabilidade dos pequenos vasos sanguíneos. O **intumescimento** da mucosa leva à congestão nasal e prejudica a respiração.

As vítimas de crises de **asma** têm dificuldade respiratória em consequência do broncoespasmo causado por **leucotrienes** liberados nos pulmões.

Macrófagos

Os macrófagos pertencem ao sistema mononuclear fagocitário e são subdivididos em dois grupos de células, fagócitos e células apresentadoras de antígeno.

Como já observamos anteriormente, alguns macrófagos comportam-se como células fixas e outros como células transitórias. Como os macrófagos são fagócitos ativos, eles agem re-

movendo restos celulares e protegendo o corpo contra invasores estranhos.

Os **macrófagos** medem cerca de 10 a 30 μm de diâmetro e têm forma irregular (Fig. 6.12). Sua superfície celular é desigual, variando de prolongamentos curtos e abruptos a filopódios **digitiformes**. A membrana plasmática dos macrófagos mais ativos possui pregas e dobras em consequência dos movimentos celulares e da fagocitose. Seu citoplasma é **basófilo** e contém muitos vacúolos pequenos e grânulos pequenos e densos. O núcleo do macrófago, excêntrico, é menor e cora-se mais intensamente do que o dos fibroblastos e, em geral, não apresenta nucléolos. O núcleo do macrófago é característico, pois é ovóide e, em geral, possui uma indentação lateral, assemelhando-se a um rim. Estudos de microscopia eletrônica demonstram um aparelho de Golgi bem desenvolvido, R E G proeminente e abundância de lisossomos, que na microscopia óptica aparecem como grânulos pequenos e densos.

Quando os macrófagos jovens amadurecem, aumentam de tamanho e, há aumento concomitante dos perfis de **REG**, complexo de Golgi, microtúbulos, lisossomos, microfilamentos e síntese protéica.

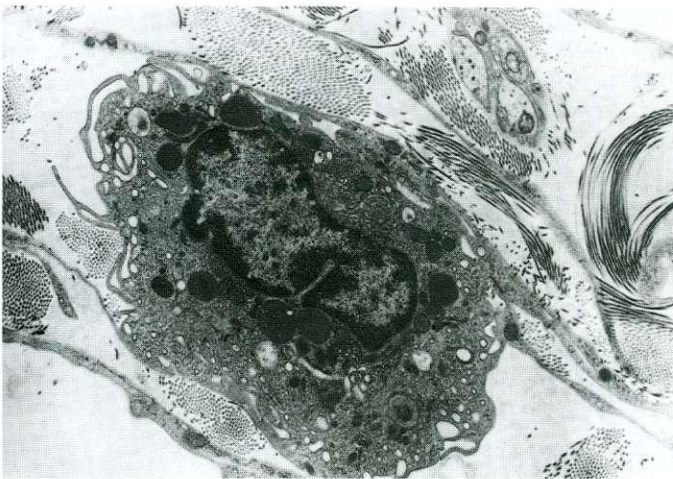


Fig. 6.12 Micrografia eletrônica de um macrófago do epidídimo de rato. (De Flickinger CJ, Herr CJ, Sisak JR, Howards SS: Ultrastructure of epididymal interstitial reactions following vasectomy and vasovasostomy. Anat Rec 235:61-73, 1993. Copyright © 1993. Reproduzido com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Desenvolvimento e Distribuição dos Macrófagos

Há tempos os histologistas acreditavam que os macrófagos originavam-se de células precursoras do **sistema reticuloendotelial**. Este incluía células **não-fagocitárias** como os reticulócitos. Mais recentemente, esta classificação foi substituída pelo **sistema mononuclear fagocitário**. Todos os membros do sistema mononuclear fagocitário originam-se de uma **célula-tronco** comum situada na medula óssea, possuem lisossomos e são capazes de fagocitose, e possuem receptores FcεRI e receptores para o complemento.

Os **monócitos** desenvolvem-se na medula óssea e circulam no sangue. Sob um sinal adequado, eles deixam o sangue migrando através do endotélio dos capilares e vênulas. No compartimento do tecido conjuntivo, eles amadurecem tornando-se macrófagos, que, normalmente, têm um tempo de vida de 2 meses.

Os macrófagos localizados em algumas regiões do corpo receberam nomes **específicos**, antes de sua origem ter sido esclarecida totalmente. Assim, as **células de Kupffer** do fígado (Fig. 6.13), as **células de poeira** dos pulmões, as **células de Langerhans** da pele, os **monócitos** do sangue e os **macrófagos** do tecido conjuntivo, baço, nodos linfáticos, timo e medula óssea são todos membros do sistema mononuclear fagocitário e possuem morfologia e funções semelhantes. Além disso, os **osteoclastos** do tecido ósseo e a **microglia** do encéfalo, apesar de morfologicamente diferentes, também pertencem ao sistema mononuclear fagocitário.

Sob as condições de inflamação crônica, os macrófagos congregam-se, crescem muito e tornam-se **células epitelióides**, poligonais. Quando a matéria particulada a ser eliminada é excessivamente grande, vários a muitos macrófagos podem fundir-se formando uma **célula gigante de corpo estranho**, um macrófago gigante multinucleado.

Anteriormente, os macrófagos residentes nos tecidos conjuntivos eram denominados **macrófagos fixos**, e os que se

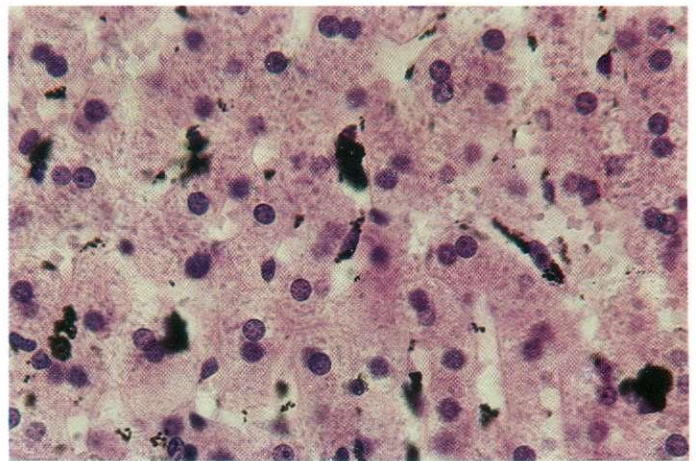


Fig. 6.13 Micrografia óptica do fígado de um animal injetado com tinta da China mostrando a presença de células denominadas células de Kupffer, que fagocitam preferencialmente esta tinta (540X).

desenvolviam em consequência de um estímulo exógeno e migravam para um determinado local eram denominados **macrófagos livres**. Estes nomes foram substituídos pelos termos mais descritivos **macrófagos residentes** e **macrófagos induzidos**, respectivamente.

Funções dos Macrófagos

Os macrófagos fagocitam substâncias estranhas e células lesadas e senescentes, assim como restos celulares; eles também participam do início da resposta imunológica.

Os macrófagos fagocitam células senescentes, lesadas e mortas e restos celulares, e digerem o material ingerido por meio da ação de enzimas **hidrolíticas** de seus lisossomos (ver Cap. 2). Os macrófagos também auxiliam a defesa do corpo fagocitando e destruindo substâncias estranhas, inclusive microorganismos. Durante a resposta imunológica, fatores liberados por hnfócitos ativam macrófagos, aumentando sua atividade fagocitária. Os **macrófagos ativados** variam consideravelmente de forma, possuem microvilosidades e **lamelipódios** e são mais móveis em comparação com os macrófagos **não-ativados**. Os macrófagos também desempenham um papel fundamental na apresentação de antígenos para os hnfócitos (ver Cap. 12).

Células Transitórias do Tecido Conjuntivo

Todas as células transitórias do tecido conjuntivo derivam de precursores vindos da medula óssea (ver Fig. 6.1). Todas estas células são discutidas com mais detalhes em outros capítulos.

Plasmócitos

Os plasmócitos originam-se de Hnfócitos B e produzem anticorpos.

Apesar de os **plasmócitos** estarem dispersos por todos os tecidos conjuntivos, eles estão presentes em maior número em

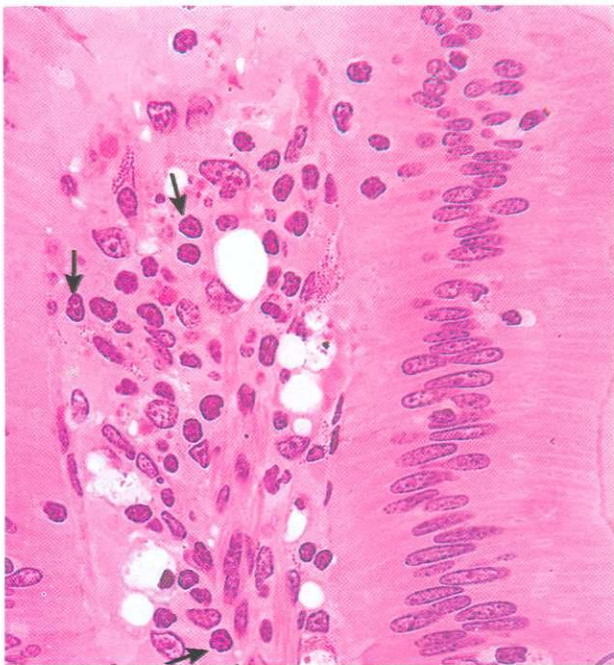


Fig. 6.14 Micrografia óptica de plasmócitos da lâmina própria do jejuno de macaco (540X). Observar o núcleo "com raios de roda de carroça" (*setas*) e uma zona clara perinuclear.

áreas com inflamação crônica e nas quais substâncias estranhas ou microorganismos penetraram nos tecidos. Estas células diferenciadas, originárias dos linfócitos B que interagiram com um **antígeno**, produzem e secretam anticorpos (ver Caps. 10 e 12). Os plasmócitos são células grandes, ovóides, com 20 μ m de diâmetro, com núcleo excêntrico e com um tempo de vida

relativamente curto, 2 a 3 semanas. Seu citoplasma cora-se intensamente com corantes básicos, em consequência de um **REG** bem desenvolvido com cisternas muito próximas umas das outras (Fig. 6.14). Somente alguns mitocôndrios estão dispersos entre os perfis do REG. Micrografias eletrônicas também mostram um complexo de Golgi grande, justanuclear, e um par de centríolos (Figs. 6.15 e 6.16). Estas estruturas localizam-se nas regiões pouco coradas adjacentes ao núcleo, visíveis ao microscópio óptico. O núcleo, esférico, possui heterocromatina, que se irradia do centro dando-lhe, ao microscópio óptico, um aspecto característico de "face de relógio" ou de "raios de roda de carroça".

Leucócitos

Os leucócitos abandonam o sangue durante a inflamação, após invasão por elementos estranhos e respostas imunológicas, para efetuarem várias funções.

Os **leucócitos** são glóbulos brancos que circulam no sangue. Entretanto, frequentemente eles migram através das paredes dos capilares e vão para os tecidos conjuntivos, especialmente durante a inflamação, quando exercem várias funções.

Os monócitos foram discutidos sob "Macrófagos".

Os **neutrófilos** fagocitam e digerem bactérias nas áreas de inflamação aguda, o que resulta na formação de **pus**, um acúmulo de neutrófilos mortos e de resíduos.

Os **eosinófilos**, assim como os neutrófilos, são atraídos para áreas de inflamação por fatores **quimiotáticos** para leucócitos. Os eosinófilos combatem **parasitos** liberando **citotoxinas**. Eles também são atraídos para locais de inflamação alérgica, onde moderam a reação alérgica e fagocitam complexos **anticorpo-antígeno**.

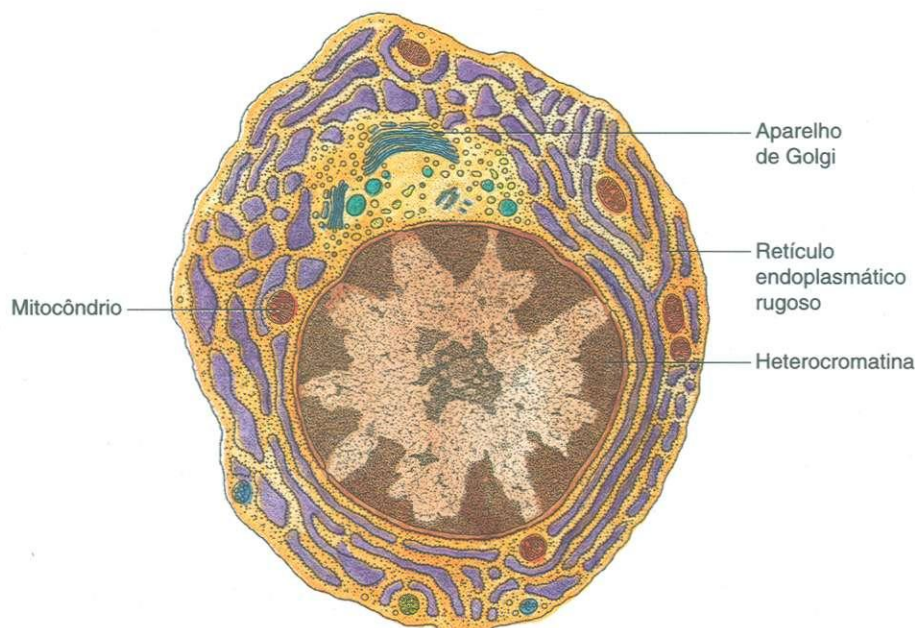


Fig. 6.15 Desenho de um plasmócito com base em uma micrografia eletrônica. A disposição da heterocromatina dá ao núcleo o aspecto de "raios de roda de carroça". (De **Lentz TL**: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia. WB Saunders, 1971.)

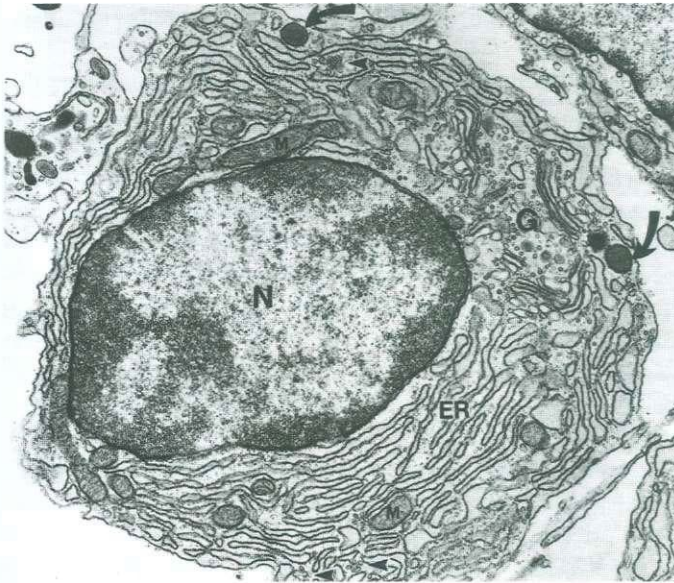


Fig. 6.16 Micrografia eletrônica de um plasmócito da lâmina própria do duodeno de rato mostrando o retículo endoplasmático granular (ER) abundante e o complexo de Golgi proeminente (10.300×). G, aparelho de Golgi; M, mitocôndrias; N, núcleo. As cabeças de setas apontam para pequenas vesículas; as setas apontam para grânulos densos. (De Rambourg A, Clermont Y, Hermo L, Chretien M: Formation of secretion granules in the Golgi apparatus of plasma cells in the rat. Am J Anat 184:52-61, 1988. Copyright © 1988. Reproduzido com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Os **basófilos** (de modo semelhante aos mastócitos) liberam agentes farmacológicos pré-formados e recém-sintetizados que iniciam, mantêm e controlam o processo **inflamatório**.

Na maior parte dos tecidos conjuntivos, os **linfócitos** estão presentes somente em pequeno número, exceto nos locais de inflamação crônica, onde são abundantes. O Cap. 10 descreve leucócitos de modo mais detalhado, e os linfócitos são discutidos no Cap. 12.

CLASSIFICAÇÃO DOS TECIDOS CONJUNTIVOS

Como já observamos antes, os tecidos conjuntivos são classificados em tecido conjuntivo propriamente dito — o principal assunto deste capítulo — e tecidos conjuntivos **especializados**, que incluem cartilagem, osso e sangue. A terceira categoria de tecido conjuntivo reconhecida é o **tecido conjuntivo embrionário**. O Quadro 6.2 resume as principais classes do tecido conjuntivo e suas subclasses.

Tecido Conjuntivo Embrionário

O tecido conjuntivo embrionário inclui o tecido mesenquimatoso e o tecido mucoso.

O **tecido conjuntivo mesenquimatoso** somente está presente no embrião e é constituído por células mesenquimatosas imersas em uma substância fundamental gelatinosa contendo fibras reticulares dispersas. As **células mesenquimatosas**

QUADRO 6.2 Classificação dos Tecidos Conjuntivos

- A. Tecidos conjuntivos **embrionários**
 1. Tecido conjuntivo mesenquimatoso
 2. Tecido conjuntivo mucoso
- B. Tecido conjuntivo propriamente dito
 1. Tecido conjuntivo frouxo (areolar)
 2. Tecido conjuntivo denso
 - a. Tecido conjuntivo denso não-modelado
 - b. Tecido conjuntivo denso modelado
 - (1) De colágeno
 - (2) Elástico
 3. Tecido reticular
 4. Tecido adiposo
- C. Tecido conjuntivo **especializado**
 1. Cartilagem
 2. Osso
 3. Sangue

possuem núcleo oval **com** uma rede de cromatina fina e nucléolo proeminente. O citoplasma, escasso e de coloração clara, projeta pequenos prolongamentos em várias direções. Figuras mitóticas são observadas **com** frequência nas células mesenquimatosas, pois elas dão origem à maioria das células do tecido conjuntivo frouxo. Acredita-se que, de um modo geral, uma vez dispersas pelo embrião, a maioria das células mesenquimatosas, se não todas, sejam, eventualmente, exauridas e não mais existam como tal no adulto, exceto na polpa dentária. Entretanto, no adulto, pericitos pluripotentes, presentes ao longo de capilares, podem diferenciar-se em outras células do tecido conjuntivo.

O **tecido mucoso** é um tecido conjuntivo frouxo **amorfo** possuidor de uma matriz gelatinosa composta basicamente por ácido hialurônico e esparsamente povoada por fibras de colágeno do tipo **I** e do tipo **III** e por fibroblastos. Este tecido, também denominado **geléia de Wharton**, somente é encontrado no cordão umbilical e no tecido conjuntivo subdérmico do embrião.

Tecido Conjuntivo Propriamente Dito

Os quatro tipos reconhecidos de tecido conjuntivo propriamente dito (**tecido conjuntivo frouxo, denso e reticular e tecido adiposo**) diferem em sua histologia, localização e funções.

Tecido Conjuntivo Frouxo (Areolar)

O tecido conjuntivo frouxo (areolar) é composto por fibras dispostas frouxamente e por células dispersas **incluídas** em uma substância fundamental gelatinosa.

O **tecido conjuntivo frouxo**, também conhecido como **tecido conjuntivo areolar**, preenche os espaços do corpo abaixo da pele, fica abaixo do revestimento mesotelial da cavi-

dade interna do corpo, está associado à adventícia dos vasos sanguíneos e envolve o parênquima das glândulas. O tecido conjuntivo frouxo das membranas mucosas (como do canal alimentar) é denominado **lâmina própria**.

O tecido conjuntivo frouxo caracteriza-se por uma **substância fundamental** e fluido tecidual (fluido extracelular) abundantes abrigando as células fixas do tecido conjuntivo: **fibroblastos**, **células adiposas**, **macrófagos** e **mastócitos**, assim como algumas **células indiferenciadas**. Também estão dispersas por toda a substância fundamental **fibras de colágeno**, **reticulares** e **elásticas**, frouxamente entrelaçadas. Pequenas fibras nervosas percorrem este tecido amorfo, assim como vasos sanguíneos, que abastecem as células com oxigênio e nutrientes.

Como este tecido fica imediatamente abaixo do delgado epitélio dos tratos digestivo e respiratório, ele é o local onde ocorre o primeiro ataque do corpo aos antígenos, bactérias e outros invasores estranhos. Por isso, o tecido conjuntivo frouxo contém muitas células transitórias responsáveis pela inflamação, reações alérgicas e resposta imunológica. Estas células, que originalmente circulam no sangue, são liberadas dos vasos sanguíneos em resposta a um estímulo **inflamatório**. Agentes farmacológicos liberados pelos mastócitos aumentam a permeabilidade dos pequenos vasos, de modo que um excesso de plasma vai para os espaços do tecido conjuntivo frouxo tornando-o edemaciado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em circunstâncias normais, o fluido extracelular retorna para os capilares sanguíneos, ou vai para os vasos linfáticos de onde retorna para o sangue. Entretanto, uma resposta inflamatória potente e prolongada causa um acúmulo excessivo de fluido tecidual no tecido conjuntivo frouxo, maior do que pode retornar através dos capilares e vasos linfáticos. Isto resulta num grande intumescimento, ou **edema**, na área afetada. O edema pode resultar da liberação excessiva de histamina e leucotrienos C_4 e D_4 , que aumentam a permeabilidade capilar, bem como a obstrução de vasos venosos ou linfáticos.

Tecido Conjuntivo Denso

O tecido conjuntivo denso contém uma maior abundância de fibras e um menor número de células do que o tecido conjuntivo frouxo.

O **tecido conjuntivo denso** contém a maioria dos mesmos componentes encontrados no tecido conjuntivo frouxo, diferindo por ter muito mais fibras e menos células. Neste tecido, a orientação e a disposição dos feixes de fibras de colágeno o tornam resistente à tração. Quando os feixes de fibras de colágeno estão dispostos ao acaso, o tecido é denominado **tecido conjuntivo denso não-modelado** (irregular). Quando os feixes de fibras estão dispostos em paralelo ou de uma maneira organizada, o tecido é denominado **tecido conjuntivo denso**

modelado (regular), que é dividido nos tipos **colágeno** e **elástico**.

O **tecido conjuntivo denso não-modelado** contém principalmente fibras colágenas grosseiras entrelaçadas formando uma rede que resiste a trações de todas as direções (Fig. 6.17). Os feixes de colágeno são tão compactos que tornam limitado o espaço disponível para a substância fundamental e as células. Com frequência, delicadas redes de fibras elásticas estão dispersas em torno dos feixes de colágeno. Com frequência, os fibroblastos, o tipo celular mais abundante deste tecido, estão localizados nos interstícios entre os feixes de colágeno. O tecido conjuntivo denso não modelado constitui a derme da pele, as bainhas dos nervos e as cápsulas do baço, testículo, ovário, rim e nodos linfáticos.

O **tecido conjuntivo denso modelado** é composto por feixes de fibras de colágeno, grosseiras, fortemente compactadas e orientadas em cilindros ou lâminas paralelos, que resistem a trações (Fig. 6.18). Como as fibras de colágeno estão densamente compactadas, pouco espaço pode ser ocupado pela substância fundamental e pelas células. Fibroblastos delgados e achatados localizam-se entre os feixes de colágeno e seus eixos maiores são paralelos aos feixes. Os tendões (Fig. 6.19), ligamentos e aponeuroses constituem exemplos de tecido conjuntivo denso modelado.

O **tecido conjuntivo elástico denso modelado** possui fibras elásticas grosseiras ramificadas e somente algumas fibras de colágeno formando redes. Fibroblastos encontram-se dispersos por todos os espaços intersticiais. As fibras elásticas dispõem-se paralelas umas às outras e formam lâminas delgadas, ou membranas fenestradas. Estas últimas estão presentes nos

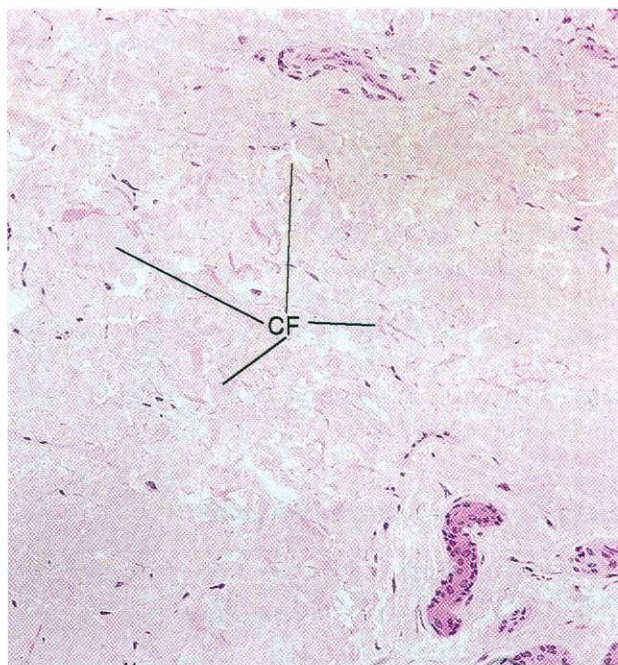


Fig. 6.17 Micrografia óptica de tecido conjuntivo denso não-modelado da pele de macaco (132X). Observar os muitos feixes de colágeno (CF) com orientação ao acaso.

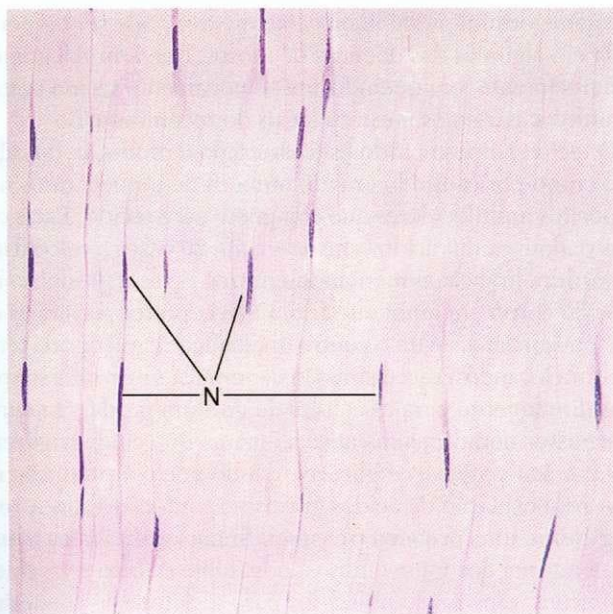


Fig. 6.18 Micrografia óptica de tecido conjuntivo denso modelado de tendão de macaco (270X). Notar os conjuntos de feixes de colágeno orientados paralelamente e os núcleos alongados (N) dos fibroblastos colocados entre os feixes de colágeno.



Fig. 6.19 Micrografia óptica de um corte transversal do tendão de macaco (270X).

grandes vasos sangüíneos, ligamentos amarelos da coluna vertebral e o ligamento suspensor do pênis.

Tecido Reticular

O colágeno tipo **III** é o principal componente fibroso do **tecido reticular**. As fibras de colágeno formam redes semelhantes a malhas entremeadas com fibroblastos e macrófagos (Fig. 6.20). São os fibroblastos que sintetizam colágeno tipo **III**. O tecido reticular forma a estrutura arquitetônica dos sinusóides hepáticos, tecido adiposo, medula óssea, nodos linfáticos, baço, músculo liso e ilhotas de Langerhans.

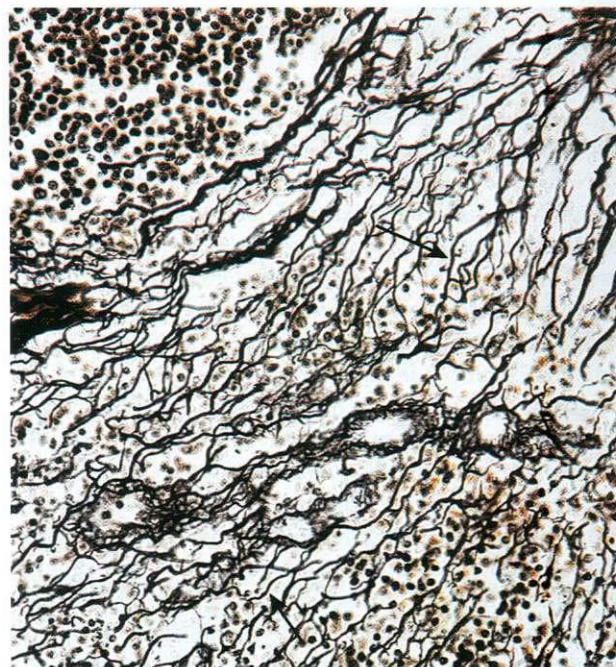


Fig. 6.20 Micrografia óptica de tecido reticular (corado com prata) mostrando as redes de fibras reticulares (270X). Muitas células linfóides estão interpostas entre as fibras reticulares (setas).

Tecido Adiposo

O **tecido adiposo** é classificado em dois tipos conforme seja composto por adipócitos **uniloculares** ou **multiloculares**. Outras diferenças entre os dois tipos de tecido adiposo são a cor, vascularização e atividade metabólica.

Tecido Adiposo Branco (Unilocular)

Cada célula adiposa **unilocular** contém uma única gotícula de gordura, o que dá uma cor branca ao tecido adiposo constituído por tais células. (Este tecido adiposo é amarelo nas pessoas cuja dieta é especialmente rica em carotenóides, tais como a cenoura.) O **tecido adiposo branco** é fortemente irrigado por vasos sangüíneos, que formam redes capilares por todo o tecido. Estes vasos têm acesso através dos septos de tecido conjuntivo, que dividem a gordura em lóbulos (ver Fig. 6.6). As membranas plasmáticas das células adiposas uniloculares contêm receptores para várias substâncias inclusive a **insulina**, **hormônio de crescimento**, **noradrenalina** e **glicocorticóides**, que facilitam a captação e liberação de ácidos graxos livres e glicerol.

A gordura **unilocular** está presente na camada subcutânea de todo o corpo. Ela também se acumula em locais característicos influenciados pelo sexo e idade. Nos homens, a gordura é armazenada no pescoço e nos ombros, em torno do quadril e nas nádegas. Ao envelhecer, a parede abdominal dos homens torna-se uma área adicional de armazenamento. Nas mulheres, a gordura é armazenada nas mamas, nádegas, quadril e aspectos laterais das coxas. Adicionalmente, em ambos os sexos, a gordura é armazenada na cavidade abdominal, em torno do omento e dos mesentérios.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A obesidade aumenta os riscos para muitos problemas de saúde, incluindo o diabetes **melito não-insulinodependente**, assim como problemas envolvendo o sistema cardiovascular.

Nos adultos, a obesidade desenvolve-se de duas maneiras. A **obesidade hipertrófica** resulta do acúmulo e armazenamento de gordura em células adiposas uniloculares, que podem aumentar de tamanho em até quatro vezes. A **obesidade hipercelular**, como o nome implica, resulta de uma superabundância de adipócitos. Usualmente, este tipo de obesidade é grave.

Apesar de os adipócitos maduros não se dividirem, seus precursores proliferam no início da vida pós-natal. Há evidência substancial de que a alimentação excessiva de infantes recém-nascidos durante algumas semanas pode realmente aumentar o número de precursores de adipócitos criando as condições para a obesidade hipercelular no adulto. Infantes com excesso de peso têm uma probabilidade três vezes maior de apresentar obesidade, quando adultos, do que infantes com peso médio.

Em alguns casos de obesidade, também parece haver uma base genética. Mutações do gene responsável pela codificação da **leptina** produzem uma forma inativa deste hormônio. Como a leptina regula o centro do apetite do hipotálamo, as pessoas que não produzem leptina, ou produzem uma forma biologicamente inativa, têm um apetite voraz e têm um ganho de peso quase incontrolável.

Tecido Adiposo Pardo (Multilocular)

O **tecido adiposo pardo (gordura parda)** é constituído por células adiposas **multiloculares**, que armazenam gordura em gotículas múltiplas. A cor deste tecido pode variar de marrom a marrom-avermelhado por causa de sua extensa vascularização e dos citocromos presentes em seus abundantes mitocôndrios (Fig. 6.7).

O tecido adiposo multilocular tem uma organização lobular e uma irrigação vascular semelhantes às de uma glândula. O tecido adiposo pardo é muito vascularizado porque os vasos estão localizados próximos dos adipócitos. Fibras nervosas amielínicas penetram no tecido e os axônios terminam junto aos vasos sanguíneos assim como junto às células adiposas, enquanto no tecido adiposo branco, os neurônios terminam somente junto aos vasos sanguíneos.

Apesar de há muito se saber que a gordura multilocular é encontrada em muitas espécies de mamíferos, especialmente naquelas que hibernam, e nos filhotes da maioria dos mamíferos, havia dúvidas quanto à existência de gordura multilocular em adultos humanos. No recém-nascido humano, a gordura parda localiza-se na região do pescoço e na região interescapular. Quando os seres humanos amadurecem, as gotículas de gordura das células de gordura parda coalescem e formam uma gotícula (semelhante às gotículas das células de gordura branca) e as células tornam-se mais parecidas com as do tecido adiposo unilocular. Assim, apesar de os adultos parecerem ter somente gordura unilocular, há evidência de que eles também

possuem gordura parda. Esta característica pode ser demonstrada em algumas das doenças de idosos, que levam a grande emagrecimento, em quem forma-se novamente tecido adiposo multilocular e nos mesmos locais do recém-nascido.

O tecido adiposo pardo está associado à produção de calor pelo corpo por causa do grande número de mitocôndrios nos adipócitos multiloculares que compõem este tecido. Estas células podem oxidar ácidos graxos em até 20 vezes a velocidade da gordura branca, aumentando em três vezes a produção do calor do corpo em ambiente frio. Os receptores sensitivos da pele enviam sinais para o centro **encefálico** regulador da temperatura levando à **retransmissão** de impulsos nervosos simpáticos diretamente para as células de gordura parda. O neurotransmissor noradrenalina ativa a enzima que cinde triglicerídios em ácidos graxos e glicerol, dando início à produção de calor pela oxidação de ácidos graxos nos mitocôndrios. A **termogenina**, uma proteína transmembrana localizada na membrana interna dos mitocôndrios, possibilita o fluxo retrógrado de prótons, em vez de utilizá-los para a síntese de adenosina trifosfato; como resultado da oxidação estar desacoplada da fosforilação, o fluxo de prótons gera energia que é dispersada como calor.

Histogênese do Tecido Adiposo

Acredita-se que as células adiposas derivem de células-tronco embrionárias **indiferenciadas**, que se transformam em **pré-adipócitos**. Essas células, sob a influência de vários fatores ativadores, diferenciam-se em adipócitos.

A opinião predominante é que o tecido adiposo origina-se através de dois processos distintos. Na **formação primária de gordura**, que ocorre no início da vida fetal, **grupos de células epitelióides precursoras**, provavelmente **pré-adipócitos**, distribuem-se por certos locais no feto em desenvolvimento; nestes tecidos, gotículas de lipídios começam a acumular-se sob a forma de tecido adiposo pardo. Perto do fim da vida fetal, outras **células precursoras fusiformes** diferenciam-se em muitas áreas do tecido conjuntivo dentro do feto e começam a acumular lipídios que coalescem formando uma única gotícula em cada célula, assim formando as células de gordura unilocular encontradas no adulto. Este último processo foi denominado **formação secundária de gordura**. Entretanto, deve-se entender que o tecido adiposo pardo está presente no embrião, mas que o tecido adiposo branco somente aparece após o nascimento.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os tumores do tecido adiposo podem ser benignos ou malignos. Os **lipomas** são tumores benignos comuns, enquanto os **lipossarcomas** são tumores malignos de adipócitos. Estes últimos ocorrem mais comumente na perna e nos tecidos retroperitoneais, apesar de poderem ocorrer em qualquer ponto do organismo. As células tumorais podem assemelhar-se quer aos adipócitos uniloculares quer aos adipócitos multiloculares, outra indicação de que os humanos adultos realmente possuem duas espécies de tecido adiposo.

Cartilagem e Osso

A cartilagem e o osso são tecidos conjuntivos **especializados**. A cartilagem possui uma matriz firme e flexível, resistente às tensões mecânicas. A matriz óssea, um dos tecidos mais duros do corpo, também resiste às tensões aplicadas sobre ela. Estes dois tecidos conjuntivos têm células especializadas que secretam a matriz à qual, subseqüentemente, tornam-se presas. Apesar de a cartilagem e o osso terem muitas funções variadas, algumas destas funções são semelhantes e relacionadas. Ambos os tecidos participam da sustentação do corpo, pois estão intimamente associados no sistema esquelético. A maioria dos ossos longos do corpo é formada no embrião primeiro como cartilagem, que serve de molde, posteriormente substituído por osso; este processo é denominado **formação óssea endocondral**. A maioria dos ossos chatos forma-se dentro de lâminas membranosas preexistentes, e este método de osteogênese é denominado **formação óssea intramembranosa**.

CARTILAGEM

A cartilagem possui células denominadas **condrócitos**, que ocupam pequenas cavidades, denominadas **lacunas**, situadas dentro da **matriz extracelular** secretada por elas. A cartilagem não tem vasos **sangüíneos**, linfáticos ou nervos; as suas células recebem nutrientes, que se difundem pela matriz, provenientes dos vasos sangüíneos presentes nos tecidos conjuntivos que envolvem a cartilagem. A matriz extracelular é composta por **glicosaminoglicanos** e **proteoglicanos**, que estão intimamente associados às fibras de colágeno e elásticas, que permeiam a matriz. A flexibilidade e a resistência da cartilagem à compressão dão-lhe a capacidade de agir como um amortecedor, e como ela cobre as superfícies articulares dos ossos, sua superfície lisa torna possível a movimentação das articulações do corpo quase totalmente sem fricção.

Segundo as fibras presentes na matriz, há três tipos de cartilagem (Fig. 7.1 e Quadro 7.1).

- A **cartilagem hialina**, cuja matriz contém colágeno **tipo II**; esta cartilagem é a mais abundante do corpo e exerce muitas funções.

- A **cartilagem elástica** contém colágeno **tipo II** e abundantes fibras elásticas dispersas por toda a matriz dando-lhe maior flexibilidade.
- A **fibrocartilagem**, cuja matriz possui fibras colágenas do **tipo I**, o que lhe permite resistir a grandes trações.

O pericôndrio é uma bainha de tecido conjuntivo que cobre a maior parte da cartilagem. Ele é composto por uma camada fibrosa externa e uma camada celular interna cujas células secretam a matriz da cartilagem. **O pericôndrio** é vascularizado, e seus vasos fornecem nutrientes para as células da cartilagem. Nas áreas em que a cartilagem não tem pericôndrio (p.ex., as superfícies articulares dos ossos que constituem uma articulação), as células cartilaginosas recebem sua nutrição do fluido sinovial, que banha as superfícies articulares.

Cartilagem Hialina

A cartilagem hialina, a mais abundante das cartilagens do corpo, forma o molde para a formação endocondral do osso.

A **cartilagem hialina**, uma substância cinza-azulada, semitransparente e flexível, é a cartilagem mais comum do corpo. Ela é encontrada no nariz e laringe, nas extremidades ventrais das costelas, onde se articulam com o esterno, nos anéis da traquéia e dos brônquios, e nas superfícies articulares das articulações móveis do corpo. Esta cartilagem forma o molde cartilaginoso de muitos ossos durante o desenvolvimento embrionário, e constitui as placas epifisárias dos ossos em crescimento (ver Quadro 7.1).

Histogênese e Crescimento da Cartilagem Hialina

As células responsáveis pela formação da cartilagem hialina originam-se de células mesenquimatosas.

Na região na qual haverá formação de cartilagem, células mesenquimatosas individuais retraem seus prolongamentos, tornam-se arredondadas e se reúnem em massas densas denominadas **centros formadores de cartilagem**. Estas células

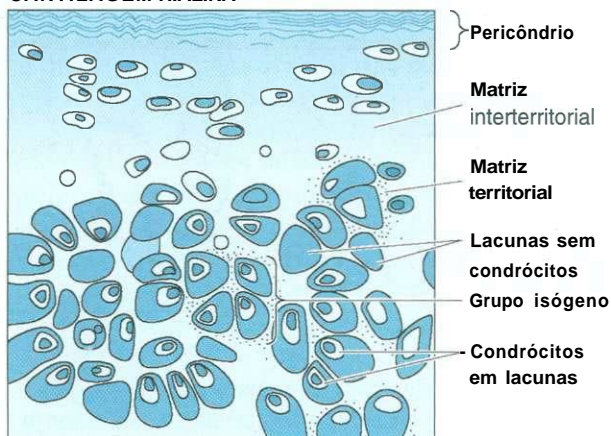
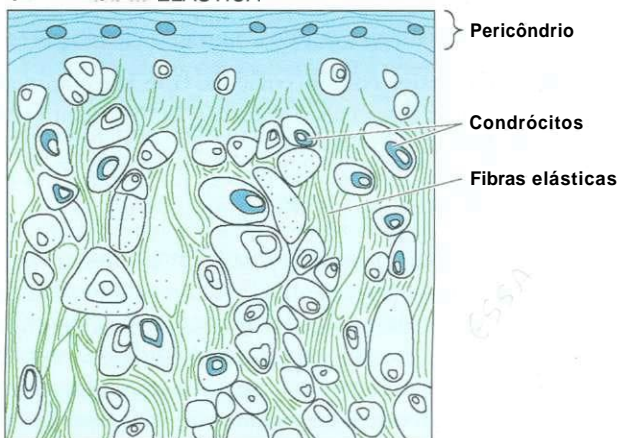
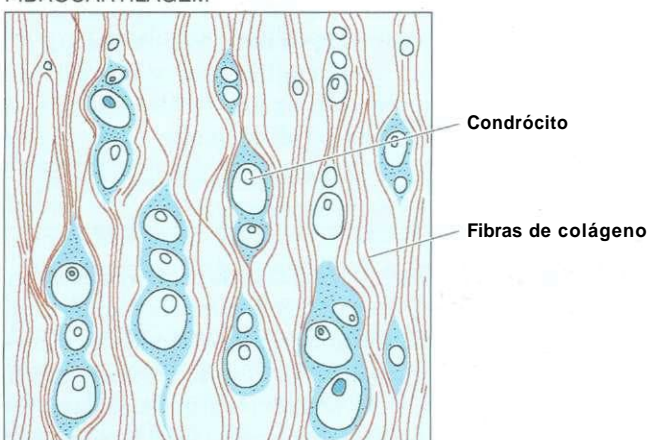
CARTILAGEM HIALINA**CARTILAGEM ELÁSTICA****FIBROCARTILAGEM**

Fig. 7.1 Diagrama dos tipos de cartilagem.

se diferenciam tornando-se **condroblastos** e começam a secretar matriz em torno de si. Com a continuação deste processo, os condroblastos ficam envolvidos pela matriz secretada por eles e acabam contidos dentro de pequenos compartimentos individuais denominados **lacunas**.

Quando os condroblastos se tornam envolvidos pela matriz, eles passam a ser denominados **condrócitos** (Fig. 7.2). Estas células ainda são capazes de divisão celular, e formam grupos de duas a quatro ou mais células dentro de uma lacuna. Estes

grupos são denominados **grupos isógenos** e representam uma, duas ou mais divisões celulares de um condrocito original (ver Fig. 7.1). Com a produção de matriz, as células de um grupo isógeno separam-se umas das outras formando lacunas individuais e, desta maneira, aumentam a cartilagem por dentro. Este tipo de crescimento é denominado **crescimento intersticial**.

Células mesenquimatosas situadas na periferia da cartilagem em desenvolvimento diferenciam-se formando fibroblastos. Estas células produzem um tecido conjuntivo denso, de fibras **colágenas**, não modelado, o **pericôndrio**, responsável pelo crescimento e manutenção da **cartilagem**. O pericôndrio tem duas camadas, uma **camada fibrosa externa**, composta por colágeno tipo I, fibroblastos e vasos sanguíneos, e uma **camada celular interna**, composta principalmente por **células condrogênicas**. As células condrogênicas dividem-se e tornam-se condroblastos, que começam a sintetizar matriz. Desta maneira, a cartilagem também cresce por acréscimo a sua periferia, um processo denominado **crescimento por aposição**.

O crescimento intersticial somente ocorre na fase inicial da formação da cartilagem hialina. Entretanto, a cartilagem articular, que não possui pericôndrio, somente cresce por crescimento intersticial. Este tipo também ocorre nas **placas epifisárias** dos ossos longos, nas quais as lacunas **dispõem-se com** uma orientação longitudinal paralela ao eixo maior do osso; por isso, o crescimento intersticial serve para tornar o osso mais longo. A cartilagem do resto do corpo cresce principalmente por aposição, um processo controlado, que pode continuar durante a vida da **cartilagem**.

Células da Cartilagem

Três tipos de células estão associados à cartilagem: células condrogênicas, condroblastos e condrócitos (ver Fig. 7.2).

As **células condrogênicas** são fusiformes, estreitas, originárias de células mesenquimatosas. Elas possuem núcleo ovóide **com** um ou dois nucléolos. Seu citoplasma é escasso, e as micrografias eletrônicas de células condrogênicas mostram um pequeno aparelho de Golgi, alguns mitocôndrios, alguns perfis do **retículo endoplasmático granular (REG)** e abundância de ribossomos livres. Estas células podem diferenciar-se em condroblastos, ou em células osteoprogenitoras.

Os **condroblastos** originam-se de duas fontes: **células mesenquimatosas** no centro formador de cartilagem e **células condrogênicas** da camada celular interna do pericôndrio (como no caso do crescimento por aposição). Os condroblastos são células basófilas, arredondadas, possuindo as organelas necessárias para síntese protéica. As micrografias eletrônicas destas células mostram uma rica rede de RER, um complexo de Golgi bem desenvolvido, numerosos mitocôndrios e abundância de vesículas de secreção.

Os **condrócitos** são condroblastos circundados pela matriz. Os situados perto da periferia são ovóides, enquanto os situados mais profundamente na cartilagem são mais arredondados **com** um diâmetro de 10 a 30 μm . O processamento **histológico** causa retração e distorção artificiais das células. Os condrócitos possuem um núcleo grande **com** um nucléolo saliente e

QUADRO 7.1 Tipos, Características e Localização da Cartilagem

TIPO DE CARTILAGEM	ELEMENTOS CARACTERÍSTICOS	PERICÔNDRIO	LOCALIZAÇÃO
Hialina	Colágeno tipo II, matriz basófila, condrócitos geralmente dispostos em grupos	Pericôndrio presente na maioria dos locais. Exceções: cartilagens articulares e epífises	Extremidades articulares dos ossos longos, nariz, laringe, traquéia, brônquios, extremidades ventrais das costelas
Elástica	Colágeno tipo II, fibras elásticas	Pericôndrio presente	Pavilhão da orelha, paredes do canal auditivo, tuba auditiva, epiglote, cartilagem cuneiforme da laringe
Fibrocartilagem	Colágeno tipo I, matriz acidófila, condrócitos dispostos em fileiras paralelas entre feixes de colágeno, sempre associada a tecido conjuntivo denso modelado ou a cartilagem hialina	Pericôndrio ausente	Discos intervertebrais, discos articulares, sínfise púbica, inserção de alguns tendões

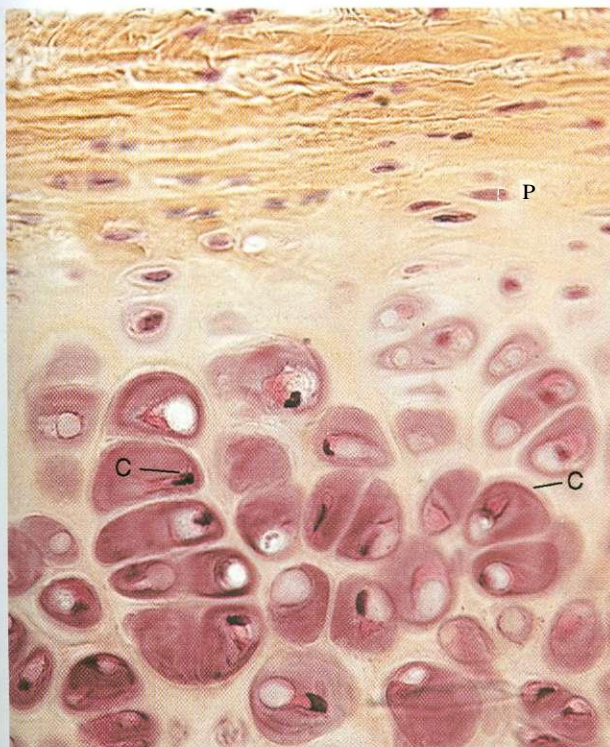


Fig. 7.2 Micrografia óptica de cartilagem hialina (270X). Observar os grandes condrócitos ovóides (C) presos dentro de suas lacunas. Diretamente acima deles há condroblastos alongados, e bem no topo estão o pericôndrio (P) e a camada condrogênica subjacente a ele.

as organelas usuais das células secretoras de proteínas. O citoplasma dos condrócitos jovens cora-se fracamente e tem muitos mitocôndrios, um REG elaborado, um aparelho de Golgi bem desenvolvido e glicogênio. Os condrócitos mais velhos, que

são relativamente quiescentes, mostram um complemento de organelas muito reduzido, com abundância de ribossomos livres. Assim, estas células podem reiniciar a síntese protéica ativa quando reverterem para condroblastos.

Matriz da Cartilagem Hialina

A matriz da cartilagem hialina é composta por colágeno do tipo II, proteoglicanos, glicoproteínas e fluido extracelular.

O colágeno constitui até 40% da matriz cinza-azulada, semitranslúcida, da cartilagem hialina. Além disso, a matriz contém proteoglicanos, glicoproteínas e fluido extracelular. Ao microscópio óptico a matriz parece ser uma massa amorfa, homogênea, pois os índices de refração das fibrilas de colágeno e da substância fundamental são quase os mesmos.

A matriz da cartilagem hialina contém, basicamente, **colágeno do tipo II**, mas os tipos IX, X e XI, assim como outros colágenos de menor importância, também estão presentes em pequenas quantidades. O colágeno do tipo II não forma feixes grandes, apesar de a espessura dos feixes aumentar com a distância das lacunas. A orientação das fibras parece estar relacionada com as forças aplicadas sobre a cartilagem. Por exemplo, na cartilagem articular, as fibras perto da superfície têm uma orientação paralela à superfície, enquanto as fibras mais profundas parecem estar orientadas em colunas curvas.

A matriz está subdividida em duas regiões: **matriz territorial**, em torno de cada lacuna, e **matriz interterritorial**. A matriz territorial, uma faixa com 50 μm de largura, é pobre em colágeno e rica em condroitino-sulfato, o que contribui para sua basofilia e coloração intensa com o reagente ácido periódico-Schiff (PAS). A maior parte da matriz é **matriz interterritorial**, mais rica em colágeno do tipo II e mais pobre em proteoglicanos do que a matriz territorial.

Uma pequena região da matriz, com 1 a 3 μm de espessura e imediatamente junto da lacuna, é denominada **cápsula pericelular**. Ela possui uma delicada rede de fibras de colágeno incluídas em uma substância semelhante à lâmina basal. Estas fibras podem representar alguns dos outros colágenos menos freqüentes presentes na cartilagem hialina; foi sugerido que a cápsula pericelular pode proteger os condrócitos contra tensões mecânicas.

A matriz da cartilagem é rica em **agrecanos**, grandes moléculas de proteoglicanos compostas por eixos **protéicos** aos quais moléculas de glicosaminoglicanos (condroitino-4-sulfato, condroitino-6-sulfato e heparan-sulfato) estão ligadas de modo co-valente (ver Fig. 4.3). De 100 a 200 moléculas de agrecanos estão ligadas de modo não co-valente ao ácido hialurônico formando imensos complexos de agrecanos, que podem ter de 3 a 4 μm de comprimento. As abundantes cargas negativas associadas a estas moléculas de proteoglicanos excessivamente grandes atraem **cátions**, predominantemente **íons Na^+** , que por sua vez atraem moléculas de água. Desta maneira, a matriz da cartilagem torna-se hidratada de tal modo que até 80% do peso úmido da cartilagem é constituído por água, o que responde pela capacidade da cartilagem de resistir a forças de compressão.

Os proteoglicanos hidratados não somente preenchem os interstícios entre os feixes de colágeno, mas suas cadeias laterais de glicosaminoglicanos também formam ligações eletrostáticas **com** o colágeno. Desta maneira, a substância fundamental e as fibras da matriz formam uma estrutura molecular de ligações cruzadas que resiste às forças de tração.

A matriz da cartilagem também contém **condronectina**, uma glicoproteína de adesão. Esta molécula grande, semelhante à fibronectina, tem locais de ligação para o colágeno tipo II, condroitino-4-sulfato, **condroitino-6-sulfato**, ácido hialurônico e integrinas (proteínas transmembrana) de condroblastos e condrócitos. Assim, a condronectina auxilia estas células a manter seu contato **com** os componentes fibrosos e amorfos da matriz.

Histofisiologia da Cartilagem Hialina

A superfície lisa da cartilagem hialina e sua capacidade de resistir à compressão e à tração são essenciais para sua função nas **articulações**. Como a cartilagem é avascular, os nutrientes e o oxigênio precisam difundir-se através da água de hidratação presente na matriz. A ineficiência deste sistema limita a espessura da cartilagem. Há uma renovação constante dos proteoglicanos da cartilagem, que muda **com** a **idade**. Hormônios e vitaminas também influenciam o crescimento, o desenvolvimento e a função da cartilagem. Muitas destas substâncias também influenciam a formação e o crescimento do esqueleto (Quadro 7.2).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Há degeneração da cartilagem hialina quando os condrócitos se hipertrofiam e morrem e a matriz começa a **calcificar-se**. Este processo é uma parte normal e integral da formação endocondral de osso; entretanto, também é um processo natural do envelhecimento, resultan-

do, **com** freqüência, em menor mobilidade e dor das articulações.

Geralmente, a regeneração da cartilagem é pobre, exceto em crianças. As células condrogênicas do pericôndrio penetram na lesão e formam nova **cartilagem**. Quando a lesão é grande, as células formam tecido conjuntivo denso a fim de reparar a lesão.

Cartilagem Elástica

A cartilagem elástica assemelha-se à cartilagem hialina, exceto por possuir fibras elásticas na matriz e no pericôndrio.

A **cartilagem elástica** está presente no pavilhão da orelha, nas tubas auditivas interna e externa, epiglote e laringe (cartilagem **cuneiforme**). Por causa da presença das fibras elásticas, a fresco, a cartilagem elástica é amarelada e mais opaca do que a cartilagem hialina (ver Quadro 7.1).

Na maioria dos aspectos, a cartilagem elástica é idêntica à cartilagem hialina e, **com** freqüência, está associada a esta. A camada fibrosa externa do pericôndrio é rica em fibras elásticas. A matriz da cartilagem elástica possui abundantes fibras elásticas de delicadas a grosseiras, ramificadas, interpostas entre feixes de fibras de colágeno do tipo II, o que lhe dá uma flexibilidade muito maior do que a da cartilagem hialina (Fig. 7.3). Os condrócitos da cartilagem elástica são mais abundan-

QUADRO 7.2 Efeitos de Hormônios e Vitaminas sobre a Cartilagem Hialina

HORMÔNIO	EFEITOS
Tiroxina, testosterona e somatotrofina (através de fatores de crescimento semelhantes à insulina)	Estimulam o crescimento da cartilagem e a formação da matriz
Cortisona, hidrocortisona e estradiol	Inibem o crescimento da cartilagem e a formação da matriz
VITAMINA	
Hipovitaminose A	Reduz a espessura das placas epifisárias
Hipervitaminose A	Acelera a ossificação das placas epifisárias
Hipovitaminose C	Inibe a síntese da matriz e deforma a arquitetura da placa epifisária; causa escorbuto
Ausência de vitamina D resultando na deficiência da absorção de cálcio e fósforo	A proliferação dos condrócitos é normal, mas a matriz não se calcifica de modo adequado; causa raquitismo

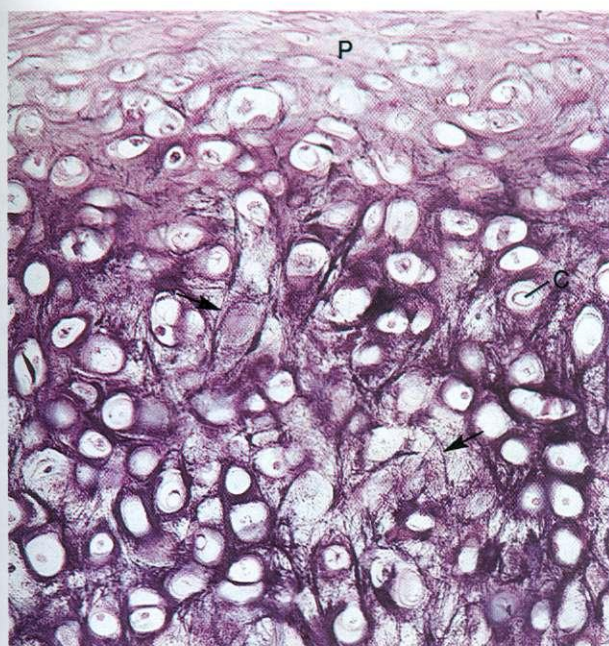


Fig. 7.3 Micrografia óptica de cartilagem elástica (132X). Observar o pericôndrio (P) e os condrócitos (C) dentro de lacunas (com retração causada pelo processamento), algumas das quais contêm mais de uma célula, uma evidência de crescimento intersticial. Fibras elásticas (*setas*) estão dispersas por todo o corte.

tes e maiores do que os da cartilagem hialina. A matriz não é tão abundante quanto a da cartilagem hialina, e os feixes de fibras elásticas da matriz territorial são maiores e mais grosseiros do que os da matriz interterritorial.

Fibrocartilagem

Ao contrário da cartilagem hialina e da cartilagem elástica, a fibrocartilagem não possui pericôndrio e sua matriz possui colágeno do tipo I.

A **fibrocartilagem** está presente nos discos intervertebrais, na sínfise púbica, nos discos articulares e ligada ao osso. Ela está associada à cartilagem hialina e ao tecido conjuntivo denso, ao qual se assemelha. Ao contrário dos outros dois tipos de cartilagem, a fibrocartilagem não possui pericôndrio, possui uma quantidade escassa de matriz (rica em condroitino-sulfato e dermatan-sulfato) e possui feixes de colágeno do tipo I, que se cora de modo acidófilo (Fig. 7.4). Os condrócitos estão, com frequência, alinhados em fileiras paralelas alternadas com feixes espessos e grosseiros de colágeno, que se dispõem paralelamente às forças de tração a que este tecido está submetido (ver Quadro 7.1).

Geralmente os condrócitos da fibrocartilagem provêm de fibroblastos que começam a produzir proteoglicanos. Do mesmo modo que a substância fundamental envolve os fibroblastos, estas células tomam-se presas dentro de sua própria matriz e se diferenciam em condrócitos.

Os discos intervertebrais representam um exemplo da organização da fibrocartilagem. Eles estão interpostos entre as coberturas de cartilagem hialina da superfície articular de vértebras sucessivas. Cada disco contém um centro gelatinoso, denominado **núcleo pulposo**, composto por células derivadas da notocorda e



Fig. 7.4 Micrografia óptica de fibrocartilagem (132X). Notar o alinhamento dos condrócitos (C) em fileiras entremeadas com feixes espessos de fibras de colágeno (*setas*).

imersas dentro de matriz rica em ácido hialurônico. Estas células desaparecem por volta do 20.º ano de vida. Grande parte do núcleo pulposo está circundada pelo **ânulo fibroso**, camadas de fibrocartilagem cujas fibras de colágeno do tipo I correm verticalmente entre as cartilagens hialinas das duas vértebras. As fibras de lamelas adjacentes têm uma orientação oblíqua uma em relação à outra, dando sustentação ao núcleo pulposo gelatinoso. O **ânulo fibroso** dá resistência contra forças de tração, enquanto o núcleo pulposo resiste a forças de compressão.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Um **disco rompido** significa uma **dilaceração** ou rompimento das lâminas do **ânulo fibroso** através do qual o núcleo pulposo gelatinoso faz extrusão. Esta condição ocorre com maior frequência nas porções posteriores dos discos, particularmente na porção lombar das costas, onde o disco pode deslocar-se ou escorregar. Uma **"hérnia de disco"** causa dor grave e intensa na região dorsal inferior e nas extremidades porque o descolamento do disco comprime os nervos espinhais inferiores.

OSSO

O osso é um tecido conjuntivo especializado cuja matriz extracelular é calcificada e contém as células que a secretaram.

Apesar de o **osso** ser uma das substâncias mais duras do corpo, ele é um tecido dinâmico, que troca constantemente

de forma em relação às tensões aplicadas sobre ele. Por exemplo, pressões aplicadas sobre o osso levam a sua reabsorção, enquanto a tração leva ao desenvolvimento de novo tecido ósseo.

O osso é o esqueleto estrutural básico de sustentação e proteção dos órgãos do corpo, incluindo o encéfalo e medula espinhal, assim como as estruturas situadas dentro da cavidade torácica, os pulmões e o coração. Os ossos também servem como alavancas para os músculos presos a eles, multiplicando, desta maneira, a força destes músculos para chegar ao movimento. Osso constitui um reservatório de vários minerais do corpo; por exemplo, ele armazena cerca de 99% do cálcio do corpo. Os ossos contêm uma cavidade central, a **cavidade da medula**, que hospeda a **medula óssea**, um órgão hematopoético.

Exceto nas articulações sinoviais, a superfície externa do osso é recoberta pelo **periósteo**, que é constituída por uma camada celular interna contendo células osteoprogenitoras (osteogênicas). A cavidade central de um osso é revestida pelo **endósteo**, um tecido conjuntivo delgado especializado composto por uma monocamada de **células osteoprogenitoras** e de **osteoblastos**.

O osso é composto por células contidas dentro de uma matriz extracelular, que se tornou calcificada. A matriz calcificada é composta por fibras e substância fundamental. As fibras que constituem o osso são, basicamente, de colágeno do tipo I. A substância fundamental é rica em proteoglicanos com cadeias laterais de condroitino-sulfato e queratan-sulfato. Além disso, estão presentes glicoproteínas, como a osteonectina, osteocalcina, osteopontina e sialoproteína óssea.

As células do osso incluem **células osteoprogenitoras**, que se diferenciam em **osteoblastos**. Estes são responsáveis pela secreção da matriz. Quando estas células ficam envolvidas pela matriz, elas se tornam quiescentes e são denominadas osteócitos. Os espaços ocupados pelos osteócitos são denominados lacunas (Fig. 7.5). Os osteoclastos, células gigantes multinucleadas originárias da fusão de precursores vindos da medula óssea, são responsáveis pela reabsorção e remodelação do osso.

Como o osso é um tecido tão duro, empregam-se dois métodos para prepará-lo para estudo. **Cortes descalcificados** podem ser preparados descalcificando o osso em uma solução ácida para remover os sais de cálcio. O tecido pode, então, ser incluído em parafina ou plástico, cortado e corado rotineiramente para ser estudado. **Cortes por desgaste** são preparados serrando o osso em fatias finas, seguidas pelo desgaste destes cortes com abrasivos entre placas de vidro. O corte é montado quando está suficientemente delgado para estudo ao microscópio óptico.

Cada sistema tem desvantagens. Nos cortes descalcificados, os osteócitos são distorcidos pelo banho em ácido descalcificador; nos cortes por desgaste, as células são destruídas e as lacunas e canalículos ficam cheios com restos de osso.

Matriz Óssea

A matriz óssea tem constituintes inorgânicos e orgânicos.



Fig. 7.5 Micrografia óptica de osso compacto descalcificado (540X). Podem ser observados osteócitos dentro de lacunas. Notar também o osteone e as linhas cimentantes.

Componente Inorgânico

Os constituintes inorgânicos do osso são cristais de hidroxiapatita de cálcio, compostos principalmente por cálcio e fósforo.

A parte inorgânica do osso, que constitui cerca de 65% de seu peso seco, é composta principalmente por cálcio e fósforo juntamente com outros componentes, incluindo bicarbonato, citrato, magnésio, sódio e potássio. O cálcio e o fósforo existem basicamente sob a forma de **cristais de hidroxiapatita** $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, mas o fosfato de cálcio também está presente sob uma forma amorfa. Os cristais de hidroxiapatita (40 nm de comprimento por 25 nm de largura e 1,5 nm a 3 nm de espessura) estão dispostos de um modo ordenado ao longo das fibras de colágeno tipo I; eles são depositados nas regiões lacunares do colágeno, mas também estão presentes ao longo das regiões de sobreposição. A superfície livre dos cristais está envolta por substância fundamental amorfa. Os íons da superfície dos cristais atraem H_2O e formam uma **capa de hidratação**, que permite trocas de íons com o fluido extracelular.

O osso é uma das substâncias mais duras e resistentes do corpo. Sua dureza e força são causadas pela associação dos cristais de hidroxiapatita com o colágeno. Quando o osso é descalcificado (i.e., todo o mineral é removido), ele ainda mantém sua forma original, mas torna-se tão flexível que pode ser dobrado como um pedaço de borracha dura. Quando o componente orgânico é extraído do osso, o esqueleto mineralizado ainda mantém sua forma original, mas torna-se extremamente quebradiço e pode ser fraturado com facilidade.

Componente Orgânico

O componente orgânico predominante do osso é o colágeno do tipo I.

O **componente orgânico** da matriz óssea, que constitui aproximadamente 35% do peso seco do osso, inclui fibras que são quase exclusivamente colágeno do tipo I.

O **colágeno**, a maior parte do qual é do tipo I, constitui de 80% a 90% do componente orgânico do osso. Ele é formado por feixes grandes (50 a 70 nm de **diâmetro**), que possuem a periodicidade de 67 nm típica. O colágeno do tipo I do osso é muito rico em ligações cruzadas, que impedem sua extração com facilidade.

O fato de a matriz óssea corar-se com o reagente PAS e mostrar discreta metacromasia indica a presença de glicosaminoglicanos sulfatados, a saber condroitino-sulfato e queratan-sulfato. Estes glicosaminoglicanos formam pequenas moléculas de proteoglicanos com cernes protéicos **curtos**, aos quais os glicosaminoglicanos estão ligados de modo co-valente. Os proteoglicanos estão ligados de forma **não-covalente** ao ácido hialurônico, através de proteínas de ligação, formando **compostos de agreganos** muito grandes. Entretanto, a abundância de colágeno faz com que a matriz seja acidófila.

Várias glicoproteínas também estão presentes na matriz óssea. Elas parecem estar restritas ao osso e incluem a **osteocalcina**, que se liga à **hidroxiapatita**, e a **osteopontina**, que também se liga à hidroxiapatita, mas tem locais de ligação adicionais para outros componentes, **assim** como para integrinas presentes nos osteoblastos e **osteoclastos**. A vitamina D estimula a síntese destas glicoproteínas. A **sialoproteína** óssea, outra proteína da matriz, tem locais de ligação para componentes da matriz e para integrinas de osteoblastos e osteócitos, o que sugere sua participação na adesão destas células à matriz óssea.

Células do Osso

As células do osso são as células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos.

Células Osteoprogenitoras

As células osteoprogenitoras originam-se de células mesenquimatosas embrionárias e mantêm sua capacidade de passar por mitoses.

As **células osteoprogenitoras** localizam-se na camada celular interna do periósteo, revestindo canais de Havers e no endósteo (ver Fig. 7.5). Estas células, derivadas do **mesênquima** embrionário, podem passar por divisões **mitóticas** e têm o potencial de se diferenciar em osteoblastos. Além disso, em certas condições de baixa tensão de oxigênio, estas células podem diferenciar-se em células **condrogênicas**. As células osteoprogenitoras são fusiformes e têm um núcleo oval pouco corado; seu citoplasma escasso e fracamente corado apresenta um **REG** escasso e um aparelho de Golgi pouco desenvolvido, mas abundância de ribossomos livres. Estas células são mais ativas durante o período de crescimento ósseo intenso.

Osteoblastos

Os osteoblastos sintetizam não somente a matriz orgânica do osso, mas também possuem receptores para o hormônio paratireoidiano.

Os **osteoblastos**, provenientes das células osteoprogenitoras, são responsáveis pela síntese dos componentes orgânicos da matriz óssea, inclusive colágeno, proteoglicanos e glicoproteínas. Os osteoblastos localizam-se na superfície do osso colocando-se como uma lâmina de células de **cubóides** a **colunares** (Fig. 7.6). Quando estão **secretando** matriz ativamente, eles possuem um citoplasma basófilo.

As organelas dos osteoblastos são polarizadas de modo que o núcleo fica distante da região com atividade secretora, que contém grânulos de secreção, que se acredita conterem precursores da matriz. O conteúdo destas vesículas cora-se em rosa com o reagente de PAS.

As micrografias eletrônicas mostram **REG** abundante, complexo de Golgi bem desenvolvido (Fig. 7.7A) e numerosas vesículas de secreção contendo material **floculento** responsável pela coloração rosa com o PAS dos **vacúolos** observados na microscopia óptica. Os osteoblastos lançam prolongamentos curtos, que entram em contato com os de osteoblastos vizinhos, assim como prolongamentos longos, que estabelecem contato com prolongamentos de osteócitos. Apesar de estes prolongamentos apresentarem **junções comunicantes** uns com os outros, o número de junções comunicantes entre osteoblastos é muito menor do que o existente entre osteócitos.

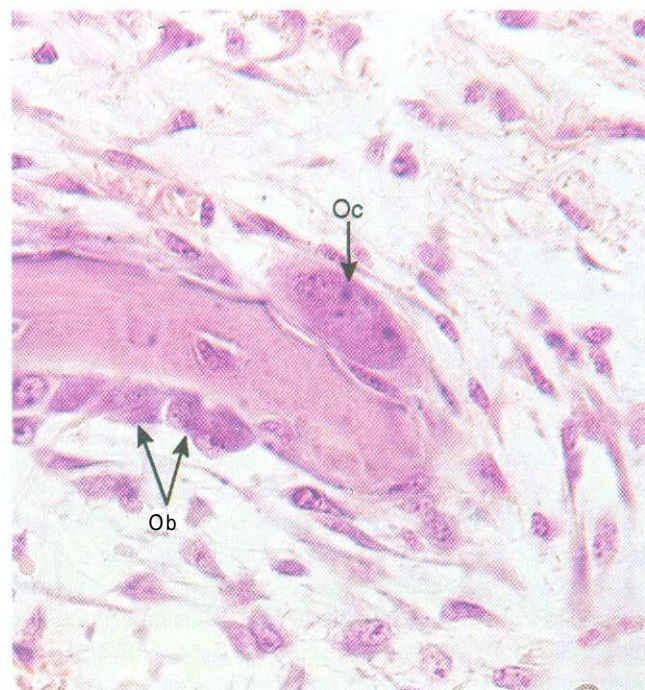


Fig. 7.6 Micrografia óptica de ossificação intramembranosa (540X). Osteoblastos (Ob) revestem a espícula óssea e estão secretando osteóide sobre o osso. Osteoclastos (Oc) podem ser observados ocupando lacunas de Howship.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A membrana celular dos osteoblastos é rica na enzima **fosfatase alcalina**. Durante a formação ativa de osso, estas células secretam altos níveis de fosfatase alcalina, elevando os níveis desta enzima no sangue. Assim, o clínico pode acompanhar a formação de osso medindo o nível da fosfatase alcalina no sangue.

Ao fazer a exocitose de seus produtos de secreção, cada célula fica envolvida pela matriz óssea que ela acabou de produzir; quando isto ocorre, a célula aprisionada passa a ser denominada **osteócito**, e o espaço por ele ocupado é denominado **lacuna**. A maior parte da matriz óssea torna-se **calcificada**; entretanto, os osteoblastos assim como os **osteócitos**, estão sempre separados da substância calcificada por uma delgada camada **não-calcificada** denominada **osteóide** (matriz óssea não-calcificada).

Quando os osteoblastos da superfície deixam de produzir matriz, eles reverterem para um estado de **quiescência** e são denominados **células de revestimento ósseo**. Apesar de estas células parecerem semelhantes às células osteoprogenitoras, muito provavelmente são incapazes de se dividir, mas, **como** estímulo adequado, podem ser reativadas para a forma secreta.

Os osteoblastos têm vários fatores em sua membrana celular, os mais **significantes** dos quais são as integrinas e os **receptores para o hormônio paratireoidiano**. Quando este hormônio se liga a estes receptores, ele estimula os osteoblastos a secretarem o **ligante osteoprotegerina (OPGL)**, um fator indutor da diferenciação dos **pré-osteoclastos** em osteoclastos, assim como o **fator osteoclastoestimulante**, que ativa os osteoclastos a **reabsorverem** osso. Os osteoblastos também secretam enzimas responsáveis pela remoção de osteóide para que os osteoclastos possam entrar em contato **com** a superfície óssea mineralizada.

Osteócitos

Os osteócitos são células ósseas maduras derivadas de osteoblastos que ficaram aprisionados dentro de suas lacunas.

Os **osteócitos** são células ósseas maduras, derivadas dos osteoblastos, residentes em **lacunas** dentro da matriz óssea calcificada (ver Figs. 7.5 e 7.7B). Há até 20.000 a 30.000 osteócitos por mm^3 de osso. Das lacunas irradiam-se em todas as direções espaços estreitos, semelhantes a túneis (**canalículos**), nos quais colocam-se os prolongamentos **citoplasmáticos** dos osteócitos. Estes prolongamentos entram em contato **com** prolongamentos semelhantes de osteócitos vizinhos estabelecendo **junções comunicantes** através das quais **íons** e pequenas moléculas podem movimentar-se entre estas células. Os canalículos também contêm fluido extracelular, que transporta nutrientes e **metabólitos** nutrindo os osteócitos.

Os osteócitos adaptam-se à forma de suas lacunas. Seu núcleo é achatado e seu citoplasma é pobre em organelas, apresentando **R E G** escasso e aparelho de Golgi muito reduzido.

Apesar de os osteócitos parecerem células inativas, eles secretam substâncias necessárias para a manutenção do osso. Estas células também **foram** implicadas na **mecanotransdução**, pois respondem a estímulos que exercem **tensão** sobre o osso liberando adenosina monofosfato cíclica (cAMP), osteocalcina e fator de crescimento semelhante à insulina. A liberação destes fatores facilita o recrutamento de **pré-osteoblastos** para auxiliar a remodelação do esqueleto (acrescentando mais osso) não somente durante o crescimento e desenvolvimento, mas tam-

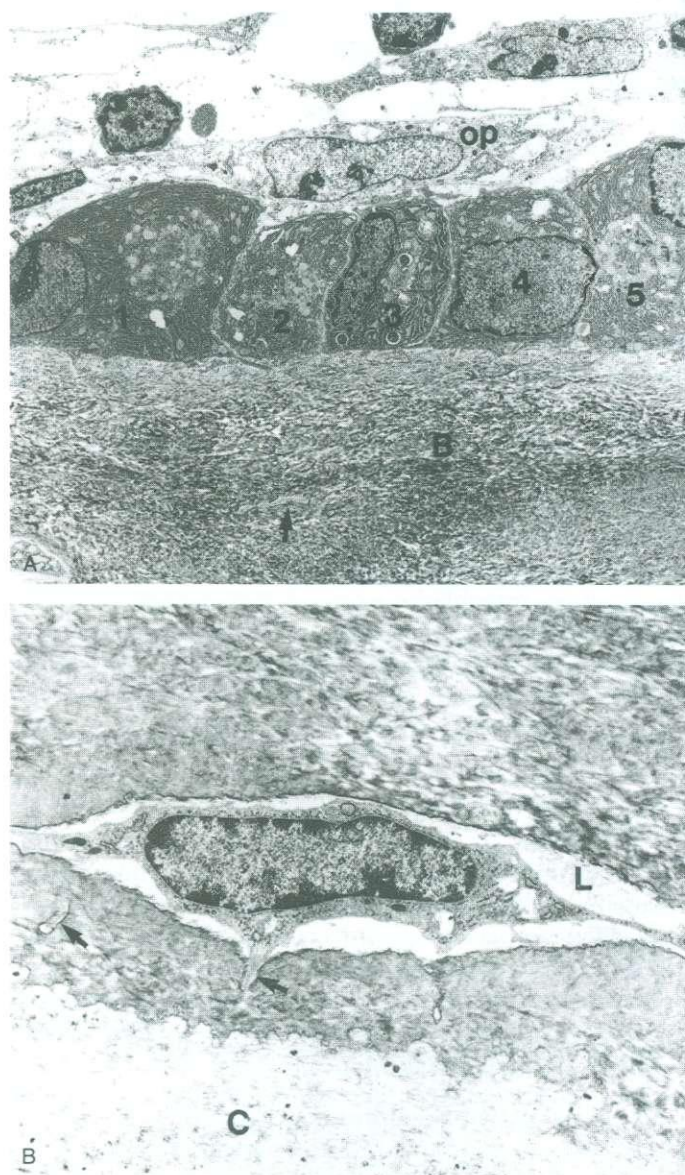


Fig. 7.7 Micrografia eletrônica de células formadoras de osso. A, Observar os cinco osteoblastos (numerados de 1 a 5) alinhados sobre a superfície do osso (B) apresentando um retículo endoplasmático granular abundante. A seta indica o prolongamento de um osteócito em um canalículo. A célula com o núcleo alongado, que aparece acima dos osteoblastos, é uma célula osteoprogenitora (op) (2.500X). B, Notar o osteócito em sua lacuna (L) com seus prolongamentos estendendo-se pelos canalículos (1.000X). B, osso; C, cartilagem. (De Marks SC Jr, Popoff SN: Bone cell biology: The regulation of development, structure, and function in the skeleton. Am J Anat 183:1-44, 1988. Copyright © 1988. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

bém durante a redistribuição de longo termo das forças que agem sobre o esqueleto. Um exemplo desta remodelação é evidente quando são comparados os esqueletos do homem e da mulher, nos quais as ligações musculares do esqueleto do homem geralmente são mais bem definidas do que as do esqueleto da mulher.

O espaço entre o plasmalema do osteócito e as paredes da lacuna e dos canaliculos, denominado **espaço periosteocítico**, é ocupado por fluido extracelular. Levando em conta a extensa rede de canaliculos e o simples número de osteócitos presentes no esqueleto de uma pessoa média, foi calculado que o volume do espaço periosteocítico e a área da superfície das paredes, chegam a espantosos 1,3 L e até 5.000 m², respectivamente. Foi sugerido que os 1.300 mL de líquido extracelular que ocupam o espaço periosteocítico estão expostos a até 20 g de cálcio trocável que podem ser reabsorvidos das paredes destes espaços. O cálcio reabsorvido ganha acesso à corrente sangüínea e garante a manutenção de níveis adequados de cálcio no sangue.

Osteoclastos

Os osteoclastos são células multinucleadas derivadas de progenitores granulócitos-macrófago e desempenham um papel na reabsorção óssea.

O precursor dos **osteoclastos** origina-se da medula óssea. Os osteoclastos têm receptores para o fator osteoclasto-estimulante, fator colônia-estimulante 1, OPGL, osteoprotegerina e calcitonina, entre outros. Estas células são responsáveis pela reabsorção do osso; depois de terminarem de fazê-lo, provavelmente estas células sofrem apoptose.

MORFOLOGIA DOS OSTEOLASTOS. Os osteoclastos são células grandes, móveis, multinucleadas, com 150 µm de diâmetro; eles chegam a conter até 50 núcleos e têm citoplasma acidófilo (ver Fig. 7.6). Anteriormente, acreditava-se que os osteoclastos originavam-se da fusão de muitos monócitos provenientes do sangue, mas a evidência mais recente mostra que eles têm um precursor da medula óssea em comum com os monócitos, a **célula progenitora granulócito-macrófago (GM-CFU)**. Estas células precursoras são estimuladas pelo fator estimulador de colônias de macrófagos e por OPGL para entrarem em mitose. Na presença de osso, estes precursores de osteoclastos fundem-se e produzem osteoclastos multinucleados. Outro fator, a **osteoprotegerina**, não somente inibe a diferenciação destas células em osteoclastos, mas também suprime a capacidade dos osteoclastos de reabsorverem osso.

Os osteoclastos ocupam depressões rasas denominadas **lacunas de Howship**, que identificam regiões de reabsorção óssea. Um osteoclasto ativo em reabsorção óssea pode ser dividido em quatro regiões morfológicamente distintas:

- 1 A **zona basal**, mais distante da lacuna de Howship, contém a maior parte das organelas, incluindo os núcleos múltiplos e seus complexos de Golgi associados e centríolos. Os mitocôndrios, RE G e polissomos estão distribuídos por toda a célula, mas são mais numerosos perto da borda ondulada.
- 2 A **borda ondulada** é a parte da célula diretamente envolvida na reabsorção de osso. Seus prolongamentos digitiformes

são ativos e dinâmicos, mudando continuamente de forma ao se projetarem no compartimento de reabsorção, denominado **compartimento subosteoclástico**. O aspecto citoplasmático do plasmalema da borda ondulada mostra uma capa semelhante a cerdas com espaçamento regular, que aumenta a espessura da membrana plasmática desta região.

- 3 A **zona clara** é a região da célula que circunda imediatamente a periferia da borda ondulada. Ela não tem organelas mas contém muitos filamentos de actina, que formam um **anel de actina** e parece funcionar ajudando as integrinas do plasmalema da zona clara a manter contato com a periferia óssea da lacuna de Howship. Realmente, a membrana plasmática desta região está tão intimamente aplicada ao osso que forma uma **zona de vedação** do compartimento subosteoclástico. Desta maneira a zona clara isola o compartimento subosteoclástico da região **circundante**, estabelecendo um **microambiente** cujo conteúdo pode ser modulado pela atividade celular. Para que o osteoclasto seja capaz de reabsorver osso, primeiro ele deve formar o anel de actina e sua formação é facilitada pela **OPGL**. Depois forma-se a borda ondulada, cujos prolongamentos **digitiformes** aumentam a área da superfície do plasmalema da região de reabsorção óssea facilitando o processo de reabsorção.
- 4 A **zona vesicular** do osteoclasto é constituída por numerosas vesículas endocíticas e exocíticas que transportam enzimas lisossômicas e metaloproteínases para o compartimento subosteoclástico e os produtos da degradação óssea para a célula (Fig. 7.8). A zona vesicular fica entre a zona basal e a borda ondulada.



Fig. 7.8 Micrografia eletrônica de um osteoclasto. Observar a zona clara (cz) em ambos os lados da borda ondulada (b) desta célula multinucleada. (De Marks SC Jr, Walker DG: The hematogenous origin of osteoclasts. Experimental evidence from osteopetrotic (microphthalmic) mice treated with spleen cells from beige mouse donors. Am J Anat 161:1-10, 1981. Copyright © 1981. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

MECANISMO DE REABSORÇÃO ÓSSEA. Dentro dos osteoclastos, a enzima anidrase carbônica catalisa a formação intracelular de ácido carbônico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono e água. Dentro da célula, o ácido carbônico dissocia-se em íons H^+ e íons bicarbonato, HCO_3^- . Os íons bicarbonato, acompanhados por íons Na^+ , cruzam o plasmalema da borda ondulada e penetram em capilares próximos. Bombas de prótons do plasmalema da borda ondulada dos osteoclastos transportam ativamente íons H^+ para o compartimento subosteoclástico reduzindo o pH do microambiente (íons Cl^- acompanham passivamente). O componente inorgânico da matriz é dissolvido quando o ambiente torna-se ácido; os minerais liberados vão para o citoplasma do osteoclasto de onde seguem para os capilares próximos.

Hidrolases e metaloproteínases lisossômicas, como a **colagenase** e a **gelatinase**, são secretadas pelos osteoclastos para o compartimento subosteoclástico a fim de degradar os componentes orgânicos da matriz óssea descalcificada. Os produtos da degradação são endocitados pelos osteoclastos e cindidos ainda mais em aminoácidos, monossacarídeos e dissacarídeos, que são liberados nos capilares próximos (Fig. 7.9).

CONTROLE HORMONAL DA REABSORÇÃO ÓSSEA. A atividade de reabsorção óssea dos osteoclastos é regulada por dois hormônios, o hormônio paratireoideiano e a calcitonina, produzidos pela paratireóide e pela tireóide, respectivamente.

Estrutura do Osso

Os ossos são classificados de acordo com sua forma anatômica: longos, curtos, chatos, irregulares e sesamóides.

Os ossos são classificados de acordo com sua forma:

- 1 **Ossos longos** possuem um corpo situado entre duas cabeças (p.ex., tíbia).
- 2 **Ossos curtos** possuem aproximadamente a mesma largura e o mesmo comprimento (p.ex., ossos do carpo do punho).
- 3 **Ossos chatos** são achatados, delgados e semelhantes a uma placa (p.ex., ossos que formam a caixa craniana).
- 4 **Ossos irregulares** têm uma forma irregular, que não pode ser incluída em nenhuma das outras classes (p.ex., ossos esfenóide e etmóide do crânio).
- 5 **Ossos sesamóides** formam-se dentro de tendões, onde aumentam a capacidade mecânica do músculo (p.ex., patela) transversal a uma articulação.

Observação Macroscópica do Osso

A observação macroscópica do fêmur (um osso longo) cortado longitudinalmente mostra dois tipos diferentes de estrutura óssea. O osso muito denso da superfície externa é constituído por **osso compacto**, enquanto a porção porosa da cavidade medular é formada por **osso esponjoso** (Fig. 7.10). A observação mais íntima do osso esponjoso mostra **trabéculas** ósseas ramificadas e **espículas** projetando-se da superfície in-

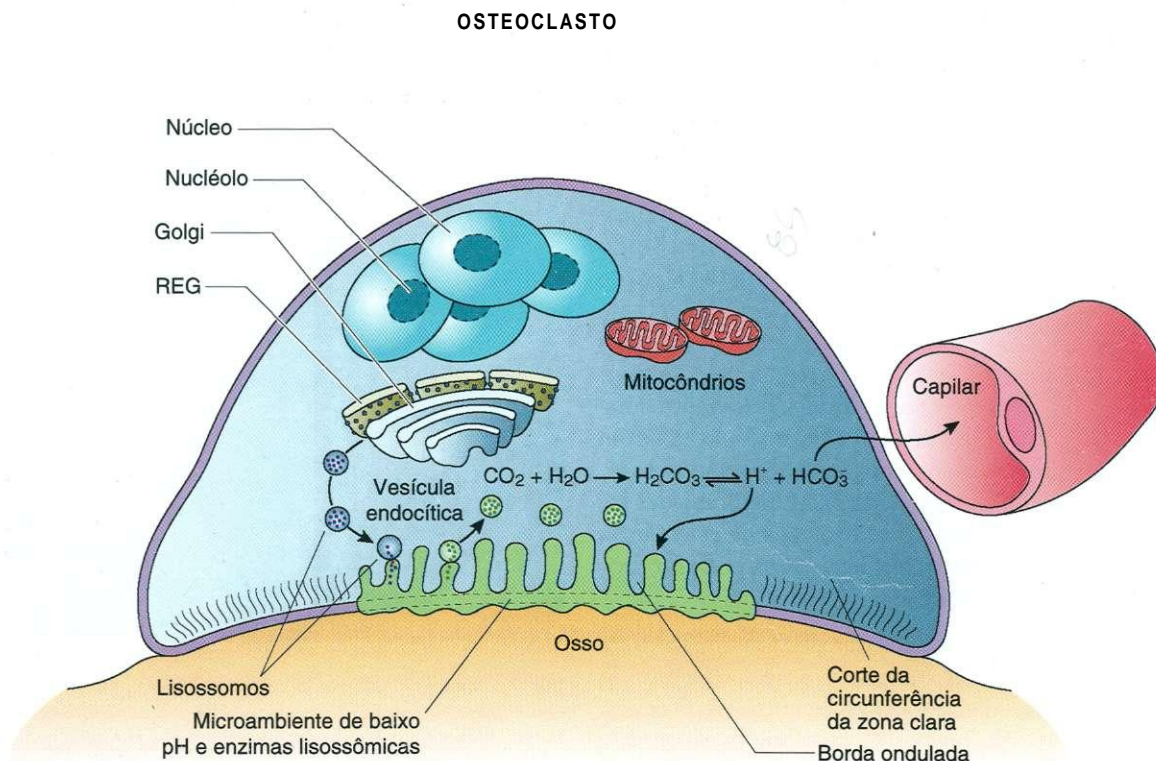


Fig. 7.9 Desenho esquemático ilustrando a função dos osteoclastos. (De Gartner LP, Hiatt JL, Strum JM: Cell Biology and Histology (Board Review Series). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1998, p. 100.)

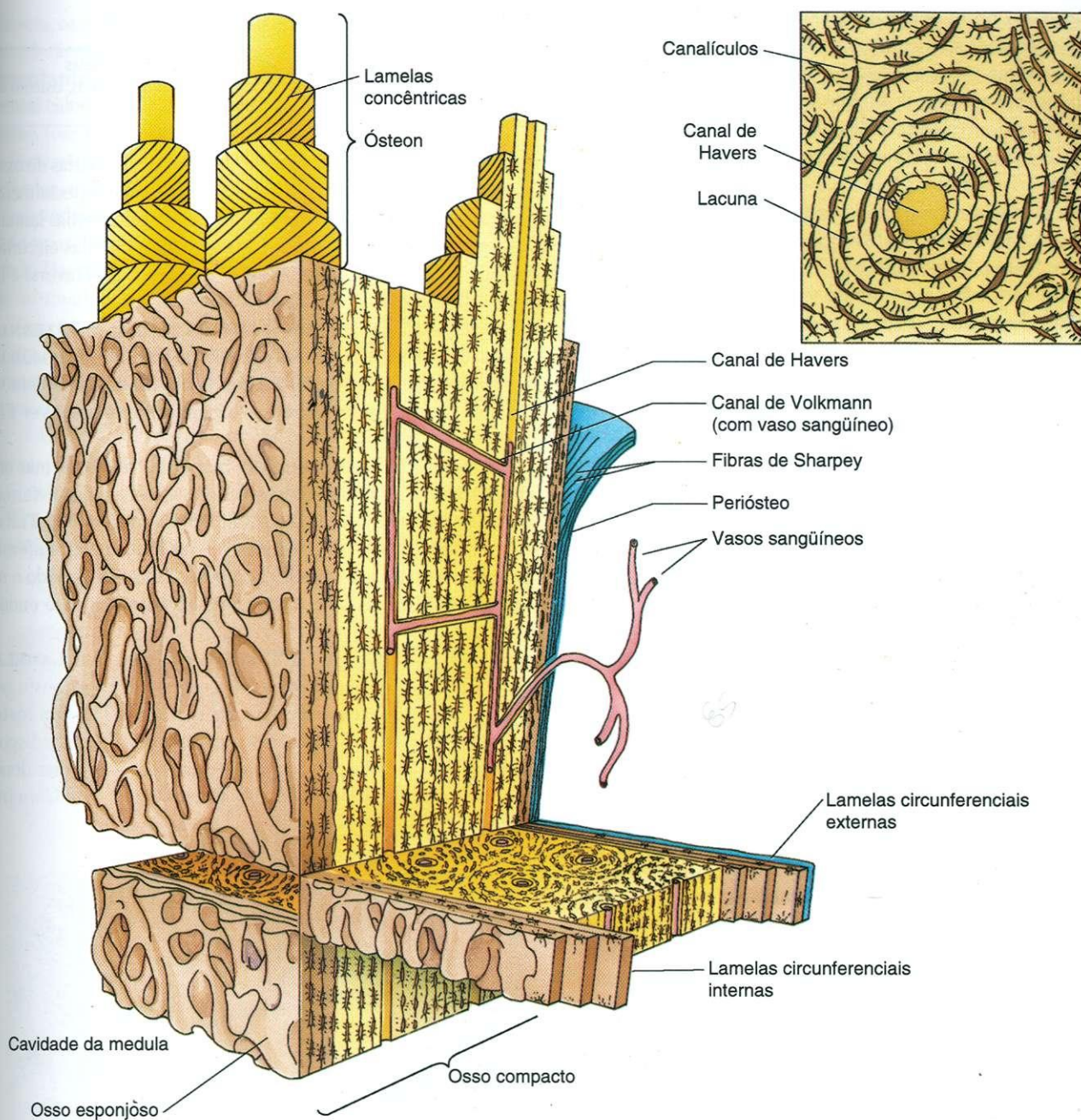


Fig. 7.10 Desenho esquemático de osso ilustrando osso cortical compacto, osteons, lamelas, canais de Volkmann, canais de Havers, lacunas, canalículos e osso esponjoso.

terna do osso compacto para a cavidade da medula. Não há sistemas de Havers no osso esponjoso, mas há arranjos irregulares de lamelas. Estas contêm lacunas abrigando osteócitos, que são nutridos por difusão da cavidade medular, que está cheia com medula óssea.

A medula óssea é composta por dois tipos: **medula óssea vermelha**, na qual formam-se as células do sangue, e a **medula óssea amarela** constituída principalmente por gordura.

O corpo de um osso longo é denominado **diáfise**, e as extremidades articulares são denominadas **epífises**. Em uma pessoa em crescimento, a **placa epifisária**, cartilaginosa, separa a diáfise da epífise.

A extremidade articular do osso é dilatada e esculpida de modo a se articular com sua **contraparte** óssea da articulação. A superfície da extremidade articular é coberta somente por uma delgada camada de osso compacto, sobrejacente ao osso esponjoso. Em cima desta camada fica a cartilagem hialina articular, altamente polida, que reduz a fricção ao movimentar-se contra a cartilagem articular da contraparte óssea da articulação. A área de transição entre a placa epifisária e a diáfise é denominada **metáfise**, onde ficam localizadas colunas de osso esponjoso. A placa epifisária e a metáfise são responsáveis pelo crescimento do osso em comprimento.

A diáfise é coberta pelo **periósteo**, exceto nos locais onde tendões e músculos se inserem no osso. Não há periósteo nas superfícies ósseas cobertas pela cartilagem articular. O periósteo também está ausente dos ossos sesamóides (p.ex., patela), que se formam dentro de tendões e cuja função é a de aumentar as forças mecânicas através de uma articulação. O periósteo é um tecido conjuntivo denso **não-modelado**, rico em fibras colágenas, que cobre a superfície externa do osso e nele se insere por meio das **fibras de Sharpey** (ver Fig. 7.10). O periósteo é composto por duas camadas. A **camada fibrosa externa** ajuda a distribuir o suprimento vascular e nervoso para o osso; a **camada celular interna** possui células osteoprogenitoras e osteoblastos.

Os ossos chatos do crânio formam-se de maneira diferente da maioria dos ossos longos do corpo. As superfícies interna e externa da **calvária (calota craniana)** possui duas camadas relativamente espessas de osso compacto denominadas **tábuas interna e externa**, que envolvem osso esponjoso (**diploë**) situado entre ambas. A tábua externa possui periósteo, o **peri-crânio**; internamente, a tábua interna é revestida pela **dura-máter**, que funciona como periósteo para a tábua interna e como cobertura protetora do **encéfalo**.

Tipos Ósseos com Base em Observações Microscópicas

Microscopicamente o osso é classificado como primário (imaturo) ou secundário (maduro).

A observação microscópica mostra dois tipos de osso: osso primário, ou imaturo, ou osteóide; e osso secundário, ou maduro, ou lamelar.

O **osso primário** é imaturo, e é o primeiro osso a se formar durante o desenvolvimento fetal e durante a reparação óssea. Ele é rico em osteócitos e em feixes de colágeno não modelado que, mais tarde, são substituídos por, e organizados, como osso secundário, exceto em algumas áreas (p.ex., suturas da calvária, locais de inserção de tendões e alvéolos dentários). O teor mineral do osso primário também é muito menor do que o do osso secundário.

O **osso secundário** é osso maduro composto por lamelas paralelas ou concêntricas com 3 a 7 μm de espessura. Os osteócitos nas lacunas estão dispostos em intervalos regulares entre as lamelas ou, ocasionalmente, dentro das lamelas. Os **canalículos**, que abrigam os prolongamentos dos osteócitos, ligam lacunas vizinhas umas com as outras formando uma rede de canais intercomunicantes, que facilitam o fluxo de nutrientes, hormônios, íons e produtos do catabolismo dos e para os osteócitos. Além disso, dentro dos canalículos os prolongamentos dos osteócitos estabelecem contato com prolongamentos semelhantes de osteócitos vizinhos e formam junções comunicantes, permitindo a estas células se comunicarem umas com as outras.

Como a matriz do osso secundário é mais calcificada, ela é mais forte do que a do osso primário. Além disso, as fibras de colágeno do osso secundário estão dispostas paralelamente umas às outras dentro de cada **lamela**.

Sistemas Lamelares do Osso Compacto

No osso compacto, há quatro sistemas de lamelas: lamelas circunferenciais externas, lamelas circunferenciais internas, ósteons e lamelas intersticiais.

O osso compacto é composto por delgadas camadas de osso, **lamelas**, que se dispõem em sistemas lamelares, especialmente evidentes nas **diáfises** dos ossos longos. Estes sistemas lamelares são as lamelas circunferenciais externas, lamelas circunferenciais internas, **ósteons** (sistemas de canais de Havers) e lamelas intersticiais.

LAMELAS CIRCUNFERENCIAIS EXTERNAS E INTERNAS. As **lamelas circunferenciais externas** ficam logo abaixo do periósteo, formam a região mais externa da diáfise e contêm fibras de Sharpey, que ancoram o periósteo ao osso (ver Fig. 7.10).

As **lamelas circunferenciais internas**, análogas mas não tão desenvolvidas como as lamelas circunferenciais externas, envolvem completamente a cavidade da medula óssea. Trabéculas de osso esponjoso projetam-se das lamelas circunferenciais internas para a cavidade da medula, interrompendo o revestimento das lamelas circunferenciais internas pelo endóstio.

SISTEMA DE CANAL DE HAVERS (ÓSTEON) E LAMELAS INTERSTICIAIS. O grosso do osso compacto é composto por um grande número de **sistemas de canal de Havers (ósteons)**; cada sistema é composto por cilindros de lamelas dispostas concêntricamente em torno de um espaço vascular denominado **canal de Havers** (Fig. 7.11; ver Fig. 7.10). Com fre-

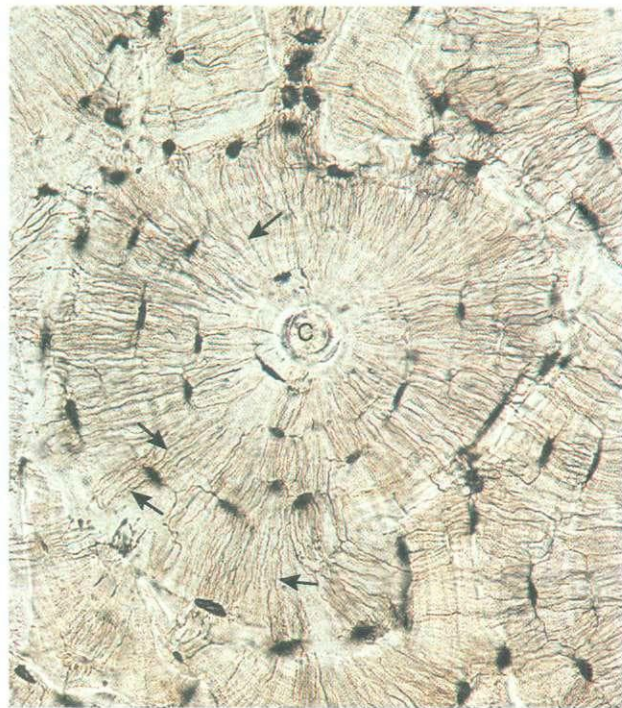


Fig. 7.11 Micrografia óptica de osso desgastado não descalcificado (270 \times). Observar o sistema de Havers contendo um canal de Havers (C) e lamelas concêntricas com lacunas com seus canalículos (setas).

quência, os **ósteons** bifurcam-se ao longo de seu comprimento considerável. Cada **ósteon** é delimitado por uma delgada **linha cimentante**, composta principalmente por substância fundamental calcificada e uma pequena quantidade de fibras de colágeno (ver Fig. 7.5).

Dentro de cada lamela, os feixes de fibras de colágeno são paralelos, mas **com** uma orientação quase perpendicular à das lamelas adjacentes. Esta disposição ocorre por causa da orientação quase **helicoidal** das fibras de colágeno em torno do canal de Havers dentro de cada lamela, mas as de cada lamela são arrumadas, diferentemente, em lamelas adjacentes.

Cada canal de Havers, forrado por uma camada de osteoblastos e células osteoprogenitoras, abriga um feixe neurovascular com tecido conjuntivo associado. **Canais de Volkmann** unem canais de Havers de **ósteons** adjacentes (Fig. 7.12; ver Fig. 7.10). Estes espaços vasculares têm uma orientação oblíqua ou perpendicular em relação aos canais de Havers.

O diâmetro dos canais de Havers varia de aproximadamente 20 a cerca de 100 μm . Durante a formação dos **ósteons**, a primeira lamela a formar-se é a mais próxima da linha cimen-

tante. **Com** a adição de lamelas adicionais ao sistema, o diâmetro do canal de Havers vai se tornando mais reduzido e aumenta a espessura da parede do **ósteon**. Como os nutrientes vindos dos vasos sanguíneos do canal de Havers precisam passar pelos canalículos para chegar aos osteócitos, um processo muito pouco eficiente, a maioria dos **ósteons** possui somente de 4 a 20 lamelas.

Durante a remodelação do osso, osteoclastos **reabsorvem** **ósteons** e osteoblastos os substituem. Restos de **ósteons**, denominados **lamelas intersticiais**, persistem como arcos irregulares de fragmentos de lamelas envolvidos por **ósteons**. Do mesmo modo que os **ósteons**, as lamelas intersticiais também são envolvidas por linhas cimentantes.

Histogênese do Osso

Durante o desenvolvimento embrionário, a formação de osso pode dar-se de duas maneiras: **intramembranosa** e **endcondral**. **Histologicamente**, o osso que se forma por qualquer uma das duas maneiras é idêntico. O primeiro osso a formar-se é osso primário que, mais tarde, é **reabsorvido** e substituído por osso secundário. O osso secundário é reabsorvido durante toda a vida, apesar de em menor **velocidade**.

Formação Óssea Intramembranosa

A formação óssea intramembranosa ocorre dentro de tecido mesenquimatoso.

A maioria dos ossos chatos forma-se por **ossificação intramembranosa**. Este processo ocorre dentro de um tecido mesenquimatoso, ricamente vascularizado, cujas células estão em contato umas com as outras por meio de longos prolongamentos.

As células mesenquimatosas se diferenciam em **osteoblastos**, que secretam **matriz óssea** formando uma malha de **espículas** e **trabéculas** cujas superfícies estão cobertas por estas células (Figs. 7.13 e 7.14). Esta **região** de osteogênese inicial é denominada **centro primário de ossificação**. As fibras de colágeno destas espículas e trabéculas em formação têm orientação ao acaso, como se espera em osso primário. A calcificação segue-se rapidamente à formação do osteóide, e os osteoblastos, presos em sua matriz, tornam-se osteócitos. Os prolongamentos destes osteócitos também ficam envolvidos pelo osso em formação estabelecendo um sistema de canalículos. A contínua atividade mitótica das células mesenquimatosas cria um suprimento de **células osteoprogenitoras** indiferenciadas, que dão origem a osteoblastos.

Com o estabelecimento da rede de trabéculas, semelhante a uma esponja, o tecido conjuntivo vascularizado situado nos interstícios transforma-se em medula óssea. A adição de trabéculas à periferia aumenta o tamanho do osso em formação. Ossos maiores, como o osso occipital, da base do crânio, têm vários centros de ossificação, que se fundem formando um osso único. As **fontanelas** dos ossos frontal e parietais de um recém-nascido representam centros de ossificação que não se fundiram antes do nascimento.



Fig. 7.12 Micrografia óptica de osso compacto descalcificado (162X). Podem ser observados vários **ósteons** com suas lamelas concêntricas. Também aparece um canal de Volkmann (V).

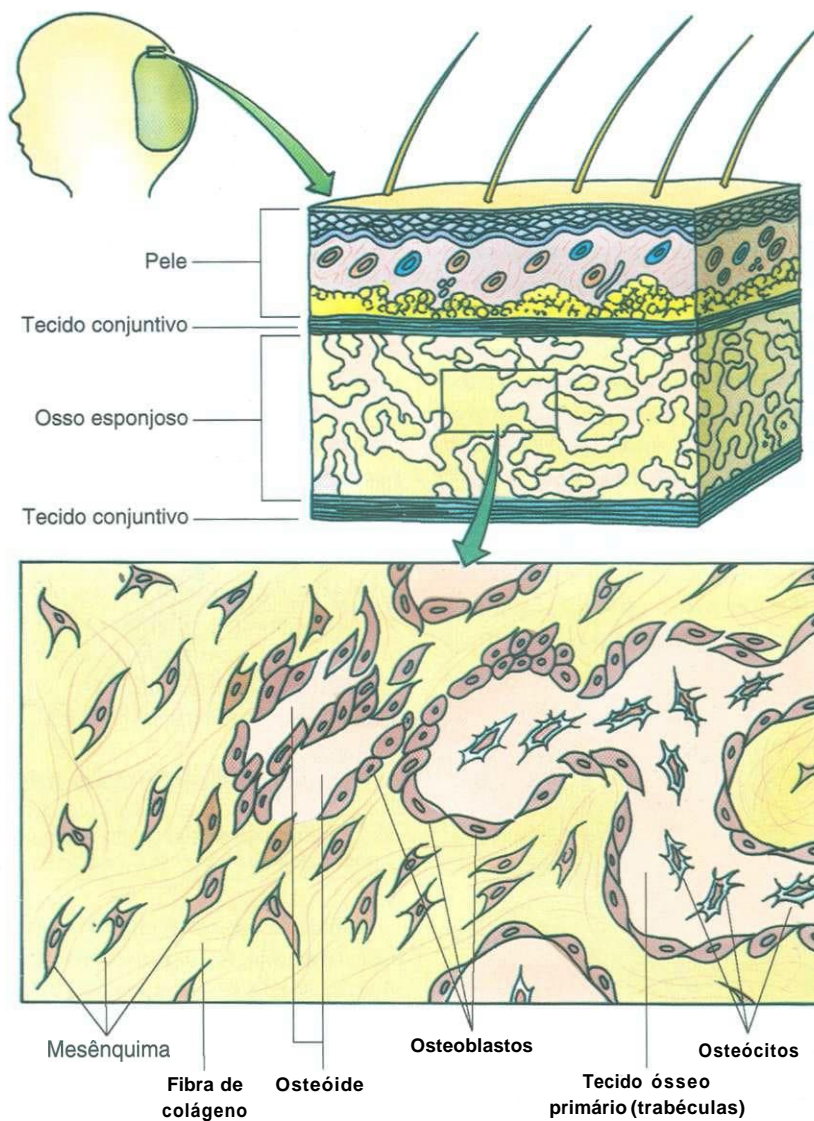


Fig. 7.13 Desenho esquemático mostrando a formação intramembranosa de osso.



Fig. 7.14 Micrografia óptica de ossificação intramembranosa (132X). Trabéculas ósseas estão sendo formadas por osteoblastos, que revestem sua superfície (*setas*). Observar osteócitos capturados dentro de lacunas (*cabeças de setas*). Estão começando a formar-se ósteons primitivos.

As regiões do mesênquima que permanecem não-calcificadas se diferenciam no perióstio e endóstio do osso em formação. Além disso, o osso esponjoso situado sob o perióstio assim como a camada periosteal da dura-máter dos ossos chatos transformam-se em osso compacto formando as **tábuas interna e externa** com o diploë entre ambas.

Formação Óssea Endocondral

A formação óssea endocondral necessita da presença de um molde de cartilagem.

A maioria dos ossos longos e curtos do corpo forma-se por **ossificação óssea endocondral**. Este tipo de formação óssea ocorre em duas etapas: (1) forma-se um molde de cartilagem hialina em miniatura e (2) o molde de cartilagem continua a crescer e serve de esqueleto estrutural para o desenvolvimento do osso, é reabsorvido e substituído por osso. O Quadro 7.3 resume os acontecimentos que ocorrem durante

a formação óssea endocondral e a Fig. 7.15 ilustra este processo.

ACONTECIMENTOS NA FORMAÇÃO ÓSSEA ENDOCONDAL (CENTRO PRIMÁRIO DE OSSIFICAÇÃO)

- 1 Na região em que haverá formação óssea no embrião, **forma-se um molde de cartilagem hialina daquele osso**. Este acontecimento começa de modo exatamente igual ao da formação de cartilagem hialina (discutido anteriormente). Este molde cresce durante um certo tempo, tanto por aposição como por crescimento intersticial. Eventualmente, os condrócitos do centro do molde de cartilagem se hipertrofiam, acumulam glicogênio no citoplasma e tornam-se vacuolizados (Fig. 7.16). A hipertrofiados condrócitos leva à dilatação de suas lacunas e à redução dos septos da matriz cartilaginosa interposta, que se torna calcificada.
- 2 Concomitantemente, na **região média da diáfise da cartilagem, torna-se vascularizado** (Fig. 7.17). Quando isto

QUADRO 7.3 Acontecimentos na Formação Endocondral de Osso

ACONTECIMENTO	DESCRIÇÃO
Molde de cartilagem hialina formado	Molde em miniatura de cartilagem hialina, formado na região do embrião em desenvolvimento, onde haverá formação de osso. Alguns condrócitos amadurecem, se hipertrofiam e a matriz da cartilagem torna-se calcificada.
Centro Primário de Ossificação	
O pericôndrio da parte média da diáfise torna-se vascularizado	A vascularização do pericôndrio transforma-o em perióstio. Células condrogênicas tornam-se células osteoprogenitoras.
Osteoblastos secretam matriz, formando um colar ósseo subperiosteal	O colar ósseo subperiosteal é formado por osso primário (formação óssea intramembranosa).
Os condrócitos na parte central da diáfise se hipertrofiam, morrem e degeneram	Presença de perióstio e de osso impede a difusão de nutrientes para os condrócitos. Sua degeneração deixa lacunas, abrindo grandes espaços nos septos de cartilagem.
Osteoclastos escavam buracos no colar ósseo subperiosteal tornando possível a entrada do botão osteogênico	Os buracos possibilitam a invasão do molde cartilaginoso, agora calcificado, por células osteoprogenitoras e capilares, e tem início a produção de matriz óssea.
Formação do complexo cartilagem calcificada/osso calcificado	A matriz óssea depositada sobre os septos de cartilagem calcificada forma este complexo. Histologicamente: a cartilagem calcificada cora-se em azul, o osso calcificado cora-se em vermelho.
Osteoclastos começam a reabsorver o complexo cartilagem calcificada/osso calcificado	A destruição do complexo cartilagem calcificada/osso calcificado aumenta a cavidade da medula.
O colar ósseo subperiosteal fica mais espesso e começa a crescer em direção das epífises	Durante um certo tempo, este acontecimento substitui completamente a cartilagem da diáfise por osso.
Centro Secundário de Ossificação	
Começa a ossificação da epífise	O início é semelhante ao do centro primário, exceto pela ausência de um colar ósseo. Osteoblastos depositam matriz óssea sobre o esqueleto de cartilagem calcificada.
Crescimento de osso na placa epifisária	A superfície cartilaginosa articular do osso permanece. A placa epifisária persiste — o crescimento é acrescentado na extremidade epifisária da placa. Osso é acrescentado na extremidade diafisária da placa.
A epífise e a diáfise tomam-se contínuas	No fim do crescimento do osso, a cartilagem deixa de proliferar. O desenvolvimento ósseo continua unindo a diáfise com as epífises.

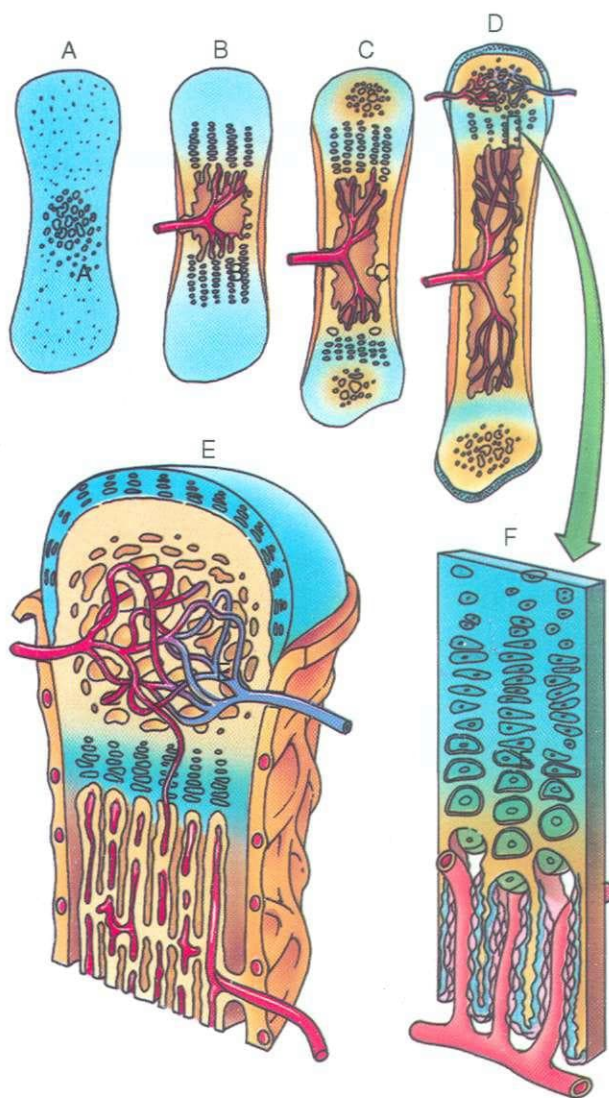


Fig. 7.15 Desenho esquemático mostrando a formação endocondral de osso.

acontece, as células condrogênicas tomam-se células osteoprogenitoras, que formam osteoblastos, e o pericôndrio torna-se periosteio.

- 3 Sobre a superfície do molde cartilaginoso, osteoblastos recém-formados secretam matriz óssea formando um colar ósseo subperiosteal por ossificação intramembranosa (Fig. 7.17).
- 4 O colar ósseo impede a difusão de nutrientes para os condrocitos hipertrofiados na parte central do molde cartilaginoso causando sua morte. Este processo é responsável pela presença de lacunas confluentes, vazias, formando grandes concavidades — a futura cavidade da medula óssea no centro do molde cartilaginoso.
- 5 Osteoclastos escavam furos no colar ósseo permitindo que um botão periosteal (botão osteogênico), composto por células osteoprogenitoras, células hematopoéticas e vasos sanguíneos, penetre nas cavidades dentro do molde cartilaginoso (ver Fig. 7.15).
- 6 Células osteoprogenitoras dividem-se formando osteoblastos. Estas células recém-formadas secretam matriz óssea na

superfície da cartilagem calcificada. A matriz óssea toma-se calcificada formando um **complexo cartilagem calcificada/osso calcificado**. Este complexo pode ser observado em cortes histológicos com coloração de rotina, pois a cartilagem calcificada é basófila, enquanto o osso calcificado é acidófilo (Fig. 7.18).

- 7 O osso subperiosteal torna-se mais espesso e, partindo da região média, cresce em direção de ambas as epífises, enquanto osteoclastos começam a reabsorver o complexo cartilagem calcificada/osso calcificado, dilatando a cavidade da medula. Com a continuação deste processo, a cartilagem da diáfise é substituída por osso, exceto nas **placas epifisárias**, que são responsáveis pelo crescimento contínuo do osso durante 18 a 20 anos.

ACONTECIMENTOS QUE OCORREM NOS CENTROS SECUNDÁRIOS DE OSSIFICAÇÃO. Os **centros secundários de ossificação** começam a formar-se nas epífises em ambas as extremidades do osso em formação através de um processo semelhante ao da diáfise, exceto por não haver formação de um colar ósseo. Em vez disso, células osteoprogenitoras invadem a cartilagem da epífise, diferenciam-se em osteoblastos e começam a secretar matriz óssea sobre o esqueleto cartilaginoso (ver Fig. 7.15). Estes acontecimentos ocorrem e avançam tanto quanto na diáfise

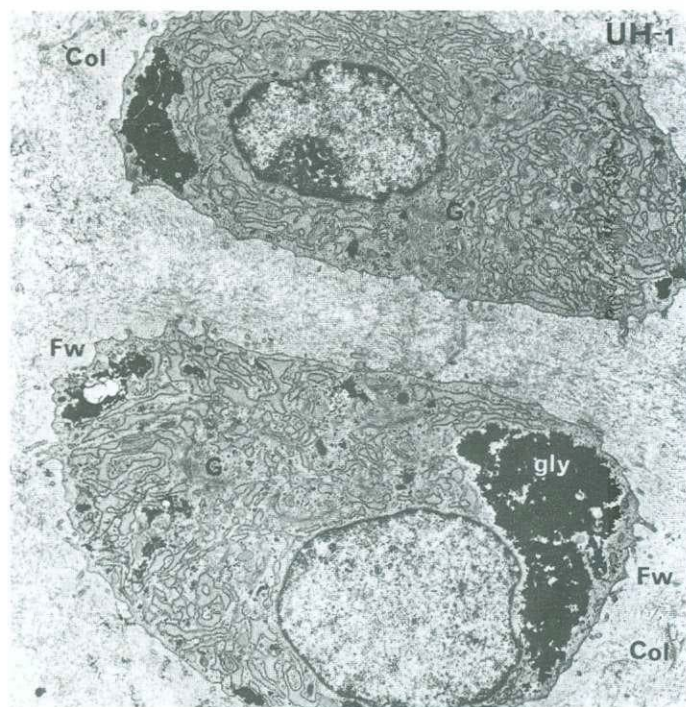


Fig. 7.16 Micrografia eletrônica de condrocitos hipertrofiados de côndilo mandibular em crescimento (83.000X). Observar o abundante retículo endoplasmático granular e o aparelho de Golgi em desenvolvimento (G). Notar também depósitos de glicogênio (gly) em uma das extremidades das células, uma característica destas células, pouco antes da morte. Col, fibras de colágeno; Fw, matriz territorial. (De Marchi F, Luder HU, Leblond CP: Changes in the cells' secretory organelles and extracellular matrix during endochondral ossification in the mandibular condyle of the growing rat. Am J Anat 190:41-73, 1991. Copyright © 1991. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

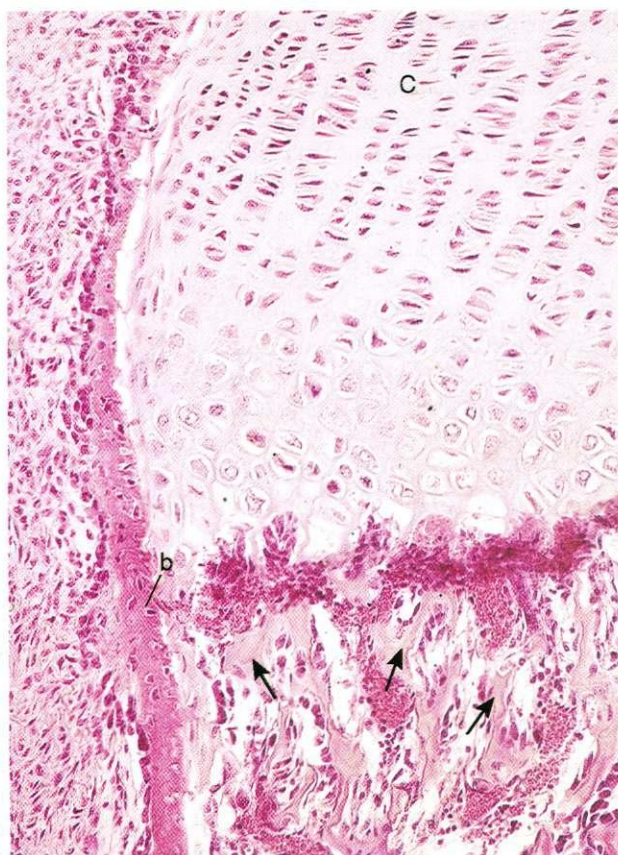


Fig. 7.17 Micrografia óptica da formação endocondral de osso (14X). A metade superior da fotografia mostra cartilagem (C) contendo condrócitos, que amadurecem, se hipertrofiam e se calcificam na interface; a metade inferior mostra onde o complexo cartilagem calcificada/osso (*setas*) está sendo reabsorvido e osso (b) está sendo formado.

e, eventualmente, a cartilagem da epífise é substituída por osso, exceto na superfície articular e na placa epifisária. A superfície articular do osso permanece cartilaginosa durante toda a vida. O processo da placa epifisária, que controla o comprimento do osso, está descrito na próxima secção.

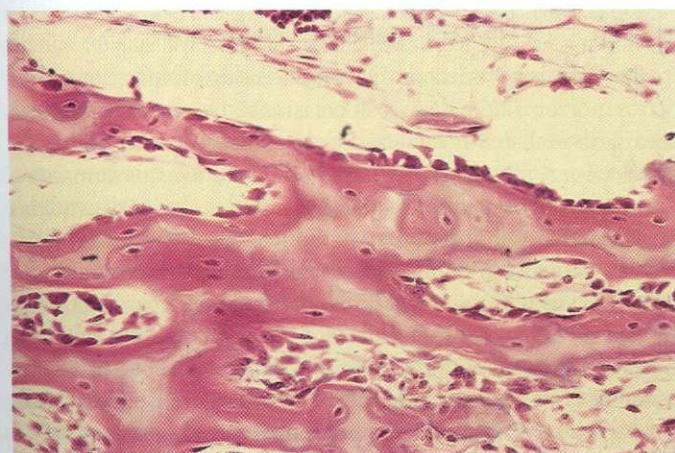


Fig. 7.18 Micrografia óptica da formação endocondral de osso (270X).

Estes acontecimentos constituem um contínuo dinâmico que acaba após um certo número de anos de crescimento e formação de osso em direção das epífises em crescimento, em ambas as extremidades (ver Quadro 7.3). Simultaneamente, o osso é remodelado constantemente para acomodar as mudanças das forças exercidas sobre ele.

CRESCIMENTO DO OSSO EM COMPRIMENTO

O alongamento continuado do osso depende da placa epifisária.

Os condrócitos da placa epifisária proliferam e participam do processo da formação óssea endocondral. A proliferação ocorre no lado epifisário, enquanto a substituição por osso se dá no lado diafisário da placa. Histologicamente, a placa epifisária é dividida em cinco zonas distintas. Estas zonas, começando pelo lado epifisário, são as seguintes:

- **Zona da cartilagem de reserva:** Condrócitos distribuídos ao acaso pela matriz são mitoticamente ativos.
- **Zona de proliferação:** Condrócitos, em proliferação rápida, formam fileiras de células isogênicas paralelas à direção do crescimento do osso.
- **Zona de maturação e hipertrofia:** Os condrócitos amadurecem, se hipertrofiam e acumulam glicogênio no citoplasma (ver Fig. 7.16). A matriz entre as lacunas fica mais estreita com o crescimento correspondente das lacunas.
- **Zona de calcificação:** Lacunas tornam-se confluentes, condrócitos hipertrofiados morrem e a matriz cartilaginosa se calcifica.
- **Zona de ossificação:** Células osteoprogenitoras invadem esta área, diferenciam-se em osteoblastos, que produzem matriz óssea, que se calcifica, na superfície da cartilagem calcificada. A isto segue-se reabsorção do complexo cartilagem calcificada/osso calcificado.

Enquanto a velocidade da atividade mitótica da zona de proliferação é igual à velocidade da reabsorção da zona de ossificação, a placa epifisária permanece com a mesma espessura e o osso continua a tornar-se mais longo. Por volta do vigésimo ano de idade, diminui a velocidade das mitoses na zona de proliferação e a zona de ossificação chega até as zonas de proliferação e da cartilagem de reserva. A cartilagem da placa epifisária é substituída por uma placa do complexo cartilagem calcificada/osso calcificado, que é reabsorvido pela atividade dos osteoclastos, e a cavidade da medula da diáfise torna-se confluenta com a cavidade da medula óssea da cavidade da epífise. Uma vez que a placa epifisária foi reabsorvida não é mais possível o crescimento em comprimento do osso.

CRESCIMENTO DO OSSO EM LARGURA. A sequência de acontecimentos que acaba de ser descrita mostra como o alongamento do osso é acompanhado pela proliferação e crescimento intersticial da cartilagem, que acaba sendo substituída por osso. Entretanto, o crescimento da diáfise em circunferência se dá por **crescimento por aposição**. As células osteoprogenitoras da camada osteogênica do perióstio proliferam e se diferenciam em osteoblastos, que começam a depositar matriz óssea sobre a superfície subperiosteal do osso. Este processo ocorre continuamente.

te durante todo o crescimento e formação do osso, de modo que, em um osso longo maduro, o corpo é construído através de ossificação intramembranosa **subperiosteal**.

Durante o crescimento e formação do osso, a reabsorção óssea é tão importante quanto a deposição de osso. A formação de osso no lado externo do corpo precisa ser acompanhada pela atividade osteoclástica, internamente, para que o espaço da medula possa aumentar.

Calcificação do Osso

A calcificação começa quando há deposição de fosfato de cálcio sobre a fibrila de colágeno.

Ainda não é bem conhecido como ocorre a calcificação, apesar de se saber que ela é estimulada por alguns proteoglicanos e pela **osteonectina**, uma glicoproteína ligante de Ca^{2+} , assim como pela **sialoproteína óssea**. Uma teoria, denominada **nucleação heterogênea**, é a de que as fibras de colágeno da matriz constituem os locais de nucleação da solução metastável de cálcio e fosfato e que esta solução começa a cristalizar-se na região lacunar do colágeno. A calcificação avança quando esta região foi “nucleada”.

A teoria mais aceita da **calcificação** baseia-se na presença de vesículas da matriz no osteóide. Os osteoblastos liberam estas pequenas vesículas da matriz, delimitadas por membranas, com 100 a 200 nm de diâmetro, que contêm uma alta concentração de íons de Ca^{2+} e PO_4^{3-} , cAMP, adenosina **trifosfato** (ATP), adenosina **trifosfatase** (ATPase), fosfatase alcalina, pirofosfatase, proteínas ligantes de cálcio e **fosfoserina**. A membrana da vesícula da matriz possui numerosas bombas de cálcio, que transportam íons de Ca^{2+} para dentro da vesícula. Como aumento da concentração de íons Ca^{2+} dentro da vesícula, ocorre cristalização e o cristal de hidroxiapatita em crescimento rompe a membrana estourando a vesícula da matriz e liberando seu conteúdo.

A fosfatase alcalina cinde os grupos pirofosfato das macromoléculas da matriz. As moléculas de pirofosfato liberadas são inibidoras da calcificação, mas elas são cindidas pela enzima pirofosfatase em íons PO_4^{3-} , aumentando a concentração deste íon no microambiente.

Os cristais de hidroxiapatita de cálcio liberados das vesículas da matriz agem como **ninhos de cristalização**. A alta concentração de íons em sua vizinhança, juntamente com a presença de fatores de calcificação e proteínas ligantes de cálcio, promove a calcificação da matriz. Com o depósito de cristais nas regiões lacunares na superfície das moléculas de colágeno, há reabsorção de água da matriz.

A mineralização ocorre em torno de numerosos ninhos de cristalização dispostos muito próximos uns dos outros; à medida que a cristalização avança, estes centros crescem e fundem-se uns com os outros. Desta maneira, uma região cada vez maior da matriz torna-se desidratada e calcificada.

Remodelação Óssea

No adulto, a formação e a reabsorção de osso permanecem em equilíbrio, enquanto o osso é remodelado para atender às forças aplicadas sobre ele.

Em uma pessoa jovem, a formação de osso é maior do que a reabsorção óssea, porque novos sistemas de Havers formam-se muito mais rapidamente do que os velhos são **reabsorvidos**. Mais tarde, no adulto, quando as placas epifisárias se fecham e já foi alcançado o crescimento máximo do osso, a formação de osso novo fica em equilíbrio com a reabsorção óssea.

Ossos em crescimento mantêm, em grande parte, sua forma arquitetônica geral, desde o início da formação do osso no feto até o término do crescimento de osso no adulto. Isto ocorre através da **remodelação da superfície**, um processo envolvendo a deposição de osso em algumas regiões do periosteio e a reabsorção concomitante em outras regiões do periosteio. De modo semelhante, osso é depositado em algumas regiões da superfície do lado do endosteio, ao mesmo tempo em que é **reabsorvido** em outras regiões. Os ossos da calota craniana são remodelados de um modo semelhante, a fim de acomodar o cérebro em crescimento; porém, não se sabe como este processo é regulado.

Entretanto, o osso cortical e o osso esponjoso não são remodelados da mesma maneira, provavelmente porque os osteoblastos e as células osteoprogenitoras do osso esponjoso estão contidos dentro dos limites da medula óssea e, por isso, estão sob a influência **parácrina** direta das células da medula óssea próximas. Os fatores produzidos por estas células da medula óssea incluem a **interleucina-1**, fator de necrose tumoral, fator estimulante de colônias 1, osteoprotegerina, ligante da osteoprotegerina e o fator de transformação do crescimento (3). As células osteoprogenitoras e os osteoblastos do osso compacto localizam-se na camada celular do periosteio e no revestimento dos canais de Havers e, desta maneira, estão muito distantes das células da medula óssea para estarem sob sua influência parácrina. Em vez disso, estas células do osso compacto respondem a fatores sistêmicos tais como calcitonina e hormônio paratireoidiano.

A estrutura interna do osso adulto é remodelada continuamente com novo osso sendo formado e o osso morto ou o que está morrendo sendo **reabsorvidos**. Este processo está relacionado aos seguintes fatos:

- 1 Os sistemas de Havers são substituídos continuamente.
- 2 O osso precisa ser reabsorvido em uma **área** e ser adicionado em outra para adequar-se às mudanças das tensões exercidas sobre ele (p.ex., peso, postura, fraturas).

Quando os sistemas de Havers são reabsorvidos, seus osteócitos morrem; além disso, osteoclastos são recrutados para esta área para **reabsorver** a matriz óssea, formando **cavidades de absorção**. A atividade continuada dos osteoclastos aumenta o diâmetro e o comprimento destas **cavidades**, que são invadidas por vasos sanguíneos. Neste momento, cessa a reabsorção óssea e osteoblastos depositam novas lamelas concêntricas em torno dos vasos sanguíneos formando novos sistemas de **Havers**. Apesar de o osso ser remodelado desta maneira, que fortalece o osso ao ordenar o alinhamento do colágeno em torno do sistema de Havers, a remodelação continua durante toda a vida com a reabsorção sendo seguida por depósito e formação de novos sistemas de Havers. Este processo de reabsorção óssea, seguida por substituição óssea, é denominado **acoplamento**.

As lamelas intersticiais observadas no osso adulto são restos de sistemas de Havers remodelados.

Reparo Ósseo

O reparo ósseo envolve a formação óssea intramembranosa e endocondral.

Uma fratura óssea causa dano e destruição de matriz óssea, morte de células, rompimentos do periósteo e do endóstio e um possível deslocamento das extremidades (fragmentos) quebradas do osso. Vasos sanguíneos são rompidos perto da fratura e uma hemorragia localizada preenche a zona da fratura resultando na formação de um coágulo sanguíneo no local da lesão. Logo o suprimento vascular é interrompido de um modo retrógrado partindo do local da lesão para as regiões de vasos anastomosantes, que podem estabelecer uma nova via de circulação. Isto resulta na ampliação da zona da lesão de ambos os lados da fratura original, pois a falta de irrigação sanguínea em muitos sistemas de Havers causa o aumento apreciável da zona de osteócitos mortos ou que estão morrendo. Como a medula óssea e o periósteo são altamente vascularizados, o local inicial da lesão em ambas as áreas não aumenta de modo significativo, e também não há um aumento apreciável de células mortas além do local original da lesão. Sempre que os sistemas de Havers ficam sem suprimento sanguíneo, os osteócitos tornam-se picnóticos e sofrem lise deixando lacunas vazias.

O coágulo sanguíneo que preenche o local da fratura é invadido por pequenos capilares e por fibroblastos provenientes do tecido conjuntivo circundante havendo formação de **tecido de granulação**. Um acontecimento semelhante ocorre na cavidade da medula óssea, quando se forma um coágulo; o coágulo é logo invadido por células osteoprogenitoras provenientes do endóstio e por células multipotentes vindas da medula óssea, formando, em uma semana, um **calo interno** de osso trabecular (Fig. 7.19). Em 48 horas após a lesão, células osteoprogenitoras acumulam-se por causa do aumento da atividade mitótica da camada osteogênica do periósteo e do endóstio e de células indiferenciadas vindas da medula óssea. A camada mais profunda das células osteoprogenitoras em proliferação do periósteo (as mais próximas do osso), e que estão na vizinhança de capilares, se diferenciam em osteoblastos e começam a produzir um colar de osso, cimentando-o ao osso morto em volta do local da lesão.

Apesar de os capilares crescerem, sua velocidade de proliferação é muito menor do que a das células osteoprogenitoras; portanto, as células osteoprogenitoras do meio da massa em proliferação ficam sem um leito capilar abundante. Isto causa uma baixa tensão de oxigênio, e estas células tornam-se células condrogênicas, originando condroblastos, que formam cartilagem nas partes externas do colar.

A camada mais externa das células osteoprogenitoras em proliferação (as adjacentes à camada fibrosa do periósteo), possuem alguns capilares em seu meio e continuam a proliferar como células osteoprogenitoras. Assim, o colar é formado por três zonas que se fundem: (1) uma camada de osso novo

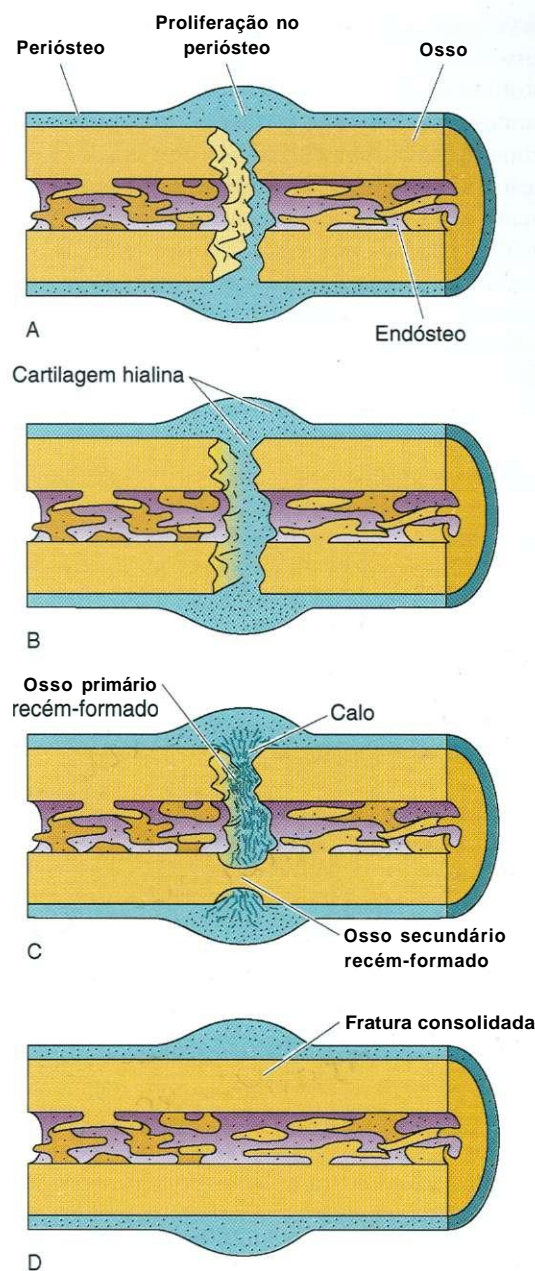


Fig. 7.19 Diagrama dos acontecimentos na reparação de fratura óssea.

cimentado ao osso do fragmento, (2) uma camada intermediária de cartilagem, e (3) uma camada superficial osteogênica em proliferação. Entrementes, os colares formados sobre as extremidades de cada fragmento fundem-se formando o colar, denominado **calo externo**, que une estes fragmentos. O crescimento continuado do colar externo deriva principalmente da proliferação de células osteoprogenitoras e, em certo grau, do crescimento intersticial da cartilagem da zona intermediária.

A matriz da cartilagem adjacente ao osso novo, formado na região mais profunda do colar, torna-se calcificada e acaba sendo substituída por osso esponjoso. Toda a cartilagem acaba sendo substituída por osso primário formado por ossificação endocondral.

Uma vez que os fragmentos de osso estão unidos por pontes de osso esponjoso, é necessário remodelar o local da lesão pela substituição do osso primário por osso secundário e desmanchando o calo.

O primeiro osso produzido junto ao osso lesado forma-se por ossificação intramembranosa, e as novas trabéculas tornam-se firmemente cimentadas ao osso morto ou lesado. A matriz do osso morto, localizada nos espaços vazios entre as trabéculas ósseas recém-formadas, é reabsorvida e os espaços são preenchidos por osso novo. Todo o osso morto acaba sendo reabsorvido e substituído por osso novo formado pelos osteoblastos que invadem a região. Estes acontecimentos são simultâneos e resultam na reparação da fratura COM osso esponjoso envolvido por um calo ósseo.

Através dos acontecimentos que ocorrem durante a remodelação, o osso primário da ossificação intramembranosa é substituído por osso secundário, reforçando ainda mais a zona de reparação da fratura; ao mesmo tempo, o calo é reabsorvido. Parece que os processos de cicatrização e remodelação do local da fratura são uma resposta direta às tensões aplicadas sobre ele; eventualmente, a zona reparada retorna a sua forma e força originais. É interessante observar que a reparação óssea envolve a formação de cartilagem e a formação de osso intramembranosa e endocondral.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Quando há perda de segmentos de osso ou estes são lesados tão fortemente tornando necessário sua remoção, é impossível haver uma "**união óssea**"; isto é, o processo de reparação óssea não pode ocorrer porque não se forma um calo ósseo. Nestes casos, torna-se necessário um enxerto ósseo. Desde a década de 1970, tornaram-se disponíveis bancos de osso COM a finalidade de suprir fragmentos ósseos para enxertos. Os fragmentos de osso são colhidos e congelados para preservar seu potencial osteogênico e são depois utilizados como transplantes por cirurgias ortopédicas. **Auto-enxertos** são os mais bem-sucedidos porque o receptor do transplante também é seu próprio doador. **Homoenxertos** são de indivíduos diferentes da mesma espécie e podem ser rejeitados por causa de resposta imunológica. **Heteroenxertos**, enxertos de espécies diferentes, são os menos bem-sucedidos, apesar de ter sido demonstrado que o osso de bezerro perde parte de sua antigenicidade depois de ter sido refrigerado, tornando-o um enxerto ósseo valioso, quando necessário.

Histofisiologia do Osso

O osso sustenta os tecidos moles do corpo e protege o sistema nervoso central e o tecido hematopoético. Ele também oferece pontos de ligação para os tendões dos músculos, que usam o osso como alavancas para aumentar o apoio mecânico necessário para a locomoção. De igual importância é o fato de o osso servir como um reservatório de cálcio e fosfato para a manutenção de níveis adequados destes elementos no sangue e em outros tecidos do corpo.

Manutenção dos Níveis de Cálcio no Sangue

O cálcio é vital para a atividade de muitas enzimas e também tem um papel na permeabilidade das membranas, adesão celular, coagulação do sangue e contração muscular, entre outros processos do corpo. Para cumprir todas estas exigências funcionais pelas quais o cálcio é responsável, é necessário manter rigidamente controlada a concentração de cálcio do plasma sanguíneo entre 9 e 11 mg/dL.

Como 99% do cálcio do corpo está armazenado no osso sob a forma de cristais de hidroxiapatita, o 1% restante precisa estar disponível para ser mobilizado do osso em prazo muito curto. Realmente, há uma troca constante entre íons de cálcio do osso e do sangue. Os íons de cálcio removidos do osso para a manutenção dos níveis de cálcio do sangue provêm de **osteons** novos e jovens, nos quais a mineralização é incompleta. Como a remodelação óssea é constante, novos **osteons** estão sempre se formando, nos quais íons de cálcio lábeis estão disponíveis para esta finalidade. Parece que os **osteons** mais velhos estão mineralizados de modo mais intenso; por causa disso, seus íons de cálcio são menos disponíveis.

Efeitos Hormonais

A atividade dos osteoclastos é necessária para a manutenção de um suprimento constante de íons de cálcio para o corpo. As células do parênquima da paratireóide são sensíveis aos níveis de cálcio do sangue; o hormônio paratireoideiano é secretado quando o nível de cálcio cai abaixo do normal. Como foi discutido antes, este hormônio ativa receptores dos osteoblastos suprimindo a formação de matriz e iniciando a produção e secreção do **ligante de osteoprotegerina** e do **fator estimulante de osteoclastos** pelos osteoblastos. Estes fatores induzem a formação de osteoclastos e estimulam osteoclastos quiescentes a se tornarem ativos, levando à reabsorção óssea e à liberação de íons cálcio.

As células parafoliculares da tireóide também vigiam os níveis de íons cálcio do plasma. Quando os níveis de íons cálcio tornam-se elevados, estas células secretam **calcitonina**, um hormônio polipeptídico que ativa receptores dos osteoclastos inibindo-os para reabsorverem osso.

O hormônio do crescimento **somatotrofina**, secretado por células do lobo anterior da hipófise, influencia a formação óssea através das somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina), estimulando especialmente o crescimento das placas epifisárias. Crianças COM deficiência deste hormônio são portadoras de nanismo, enquanto as pessoas com excesso de somatotrofina durante os anos de crescimento apresentam **gigantismo hipofisário**.

Muitos fatores adicionais estão envolvidos no metabolismo ósseo, somente alguns dos quais estão incluídos na lista a seguir. Além disso, muitos destes fatores são liberados por uma variedade de células e têm numerosas células-alvo; entretanto, somente apresentamos suas funções relacionadas com o osso:

- **Interleucina-1**, liberada por osteoblastos, ativa a proliferação de precursores de osteoclastos; ela também tem um papel indireto no estímulo dos osteoclastos.
- **Fator de necrose tumoral**, liberado por macrófagos ativados, age de modo semelhante à interleucina-1.

- **Fator estimulante de colônias-1**, liberado por células do estroma da medula óssea, induz a formação de osteoclastos.
- **Osteoprotegerina** inibe a diferenciação de osteoclastos.
- **Interleucina-6**, liberada por várias células ósseas, especialmente osteoclastos, estimula a formação de outros osteoclastos.
- **Interferon- γ** , liberado por linfócitos T, inibe a diferenciação de precursores de osteoclastos em osteoclastos.
- **Fator transformador do crescimento- β** , liberado da matriz óssea durante a osteoclasia, induz os osteoblastos a fabricarem matriz óssea e reforça o processo de mineralização da matriz; ele também inibe a proliferação de precursores de osteoclastos e sua diferenciação em osteoclastos maduros.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **acromegalia** ocorre em adultos que produzem um excesso de somatotrofina causando um aumento anormal da deposição óssea sem a reabsorção normal de osso. Esta condição produz o espessamento dos ossos, especialmente os da face, além de desfigurar tecidos moles.

A maturação do esqueleto também é influenciada por hormônios produzidos pelas gônadas masculinas e femininas. Normalmente, o fechamento das placas epifisárias é bastante estável e constante e está relacionado com a maturação sexual. Por exemplo, a maturação sexual precoce interrompe o crescimento do esqueleto porque as placas epifisárias são estimuladas a se fecharem cedo demais. Em pessoas cuja maturação sexual está retardada, o crescimento do esqueleto continua além do normal porque as placas epifisárias não se fecham.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **osteoporose** afeta algumas mulheres com mais de 40 anos de idade e muitas mulheres na pós-menopausa que não recebem terapia com estrógenos. A osteoporose está relacionada a um decréscimo da massa óssea, que se torna mais sério quando a secreção de estrógeno cai apreciavelmente depois da menopausa. A ligação de estrógeno com receptores específicos dos osteoblastos ativa estas células a produzirem e secretarem matriz óssea. Com a diminuição da secreção de estrógeno, a atividade osteoclástica torna-se maior do que a deposição de osso, reduzindo potencialmente a massa óssea até o ponto em que o osso não consegue resistir às forças e se rompe com facilidade. A terapia com estrógeno pode aliviar ou eliminar esta condição.

Efeitos Nutricionais

O crescimento normal do osso é sensível e dependente de vários fatores nutricionais. A menos que a ingestão de proteína, minerais e vitaminas por uma pessoa seja suficiente, haverá falta de aminoácidos essenciais para a síntese de colágeno

QUADRO 7.4 Vitaminas e Seus Efeitos sobre o Desenvolvimento do Esqueleto

VITAMINA	EFEITOS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DO ESQUELETO
Deficiência de vitamina A	Inibe a formação correta de osso por falha na coordenação da atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Falta de reabsorção e remodelação da abóboda craniana para acomodar o cérebro, COM lesão séria do sistema nervoso central.
Hipervitaminose A	Erosão das colunas de cartilagem sem aumento das células da zona de proliferação. As placas epifisárias podem ser obliteradas interrompendo prematuramente o crescimento.
Deficiência de vitamina C	Tecido mesenquimatoso afetado, com o tecido conjuntivo sendo incapaz de produzir e manter a matriz extracelular. A deficiência da produção de colágeno e de matriz óssea leva ao retardo do crescimento e atraso da cicatrização. Escorbuto.
Deficiência de vitamina D	Perturbação da ossificação das cartilagens epifisárias. As células tornam-se desordenadas na metáfise causando ossos pouco calcificados, que se tornam deformados pelo peso suportado. Em crianças — raquitismo. Em adultos — osteomalácia.

pelos osteoblastos e haverá redução da formação de colágeno. Uma ingestão insuficiente de cálcio ou fósforo causa osso pouco calcificado, que é suscetível a fraturas. Uma deficiência de vitamina D impede a absorção de cálcio pelo intestino causando raquitismo em crianças. As vitaminas A e C também são necessárias para o desenvolvimento adequado do esqueleto (Quadro 7.4).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **raquitismo** é uma doença de crianças com deficiência de vitamina D. Sem vitamina D, a mucosa intestinal não consegue absorver cálcio, mesmo havendo uma ingestão dietária adequada. Isto leva a distúrbios da ossificação das cartilagens epifisárias e desorientação das células da metáfise, com a formação de uma matriz óssea pouco calcificada. Crianças com raquitismo apresentam ossos deformados, particularmente das pernas, simplesmente porque os ossos não resistem ao peso.

A **osteomalácia**, ou raquitismo do adulto, é o resultado de uma deficiência prolongada de vitamina D. Quando isto ocorre, o osso recém-formado no processo da remodelação óssea não se calcifica de modo adequado. Esta condição pode tornar-se grave durante a gravidez, porque o feto requer cálcio, que precisa ser suprido pela mãe.

O escorbuto é uma condição resultante de uma deficiência de vitamina C. Um de seus efeitos é uma produção deficiente de colágeno causando uma redução na formação de matriz óssea e de osso. A cicatrização também é retardada.

Articulações

Nas articulações, os ossos se articulam ou se colocam em grande proximidade um com o outro. As articulações são classificadas de acordo com o grau de movimento disponível entre os ossos de uma articulação. Aquelas nas quais os ossos estão intimamente ligados, permitindo somente uma movimentação mínima entre eles, são denominadas **sinartroses**; as articulações nas quais os ossos têm liberdade de movimentação em um grau bastante amplo, são classificadas como **diartroses**.

Há três tipos de **sinartroses**, de acordo com o tecido que constitui a união:

- 1 **Sinostose.** Há pouco ou nenhum movimento, e osso é o tecido que faz a união (p.ex., ossos do crânio do adulto).
- 2 **Sincondrose.** Há pouco movimento, e cartilagem hialina é o tecido que faz a união (p.ex., articulação da primeira costela com o esterno).
- 3 **Sindesmose.** Há pouco movimento, e os ossos estão unidos por tecido conjuntivo denso (p.ex., sínfise púbica).

Em sua maioria as articulações das extremidades são **diartroses** (Fig. 7.20). Os ossos que constituem estas articulações são recobertos por **cartilagem hialina** persistente, ou **cartilagem articular**. Usualmente, ligamentos mantêm o contato entre os ossos da articulação, que é vedada pela **cápsula articular**. Esta **cápsula** é composta por uma **camada fibrosa**, externa, de tecido conjuntivo denso, que é contínua com o perióstio dos ossos, e por uma camada celular interna, a **camada sinovial**, que cobre todas as superfícies articulares. Alguns preferem denominá-la **membrana sinovial**.

Duas espécies de células estão presentes na camada sinovial:

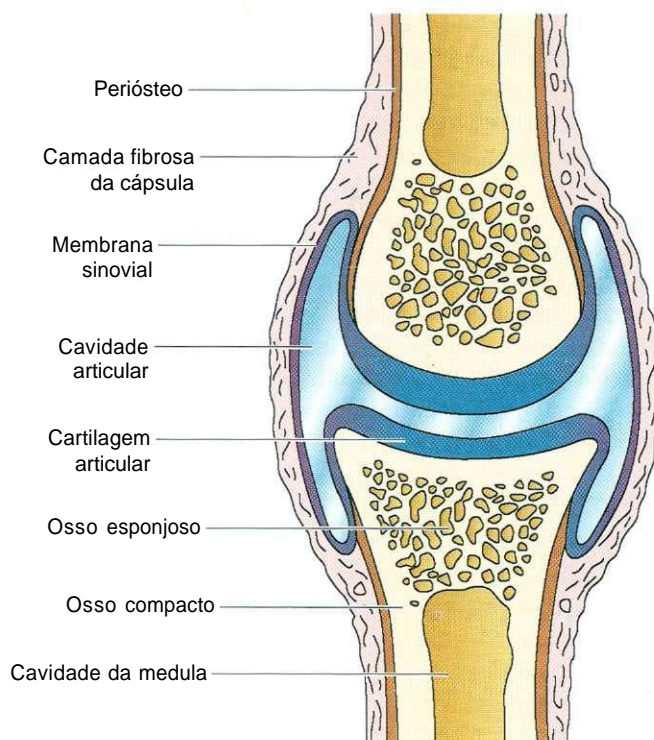


Fig. 7.20 Desenho esquemático de uma diartrose.

- 1 **Células do tipo A** são macrófagos possuindo um aparelho de Golgi bem desenvolvido e muitos lisossomos, mas somente uma pequena quantidade de REG. Estas células fagocitárias são responsáveis pela remoção de resíduos do espaço articular.
- 2 **Células do tipo B** assemelham-se a fibroblastos possuindo um REG bem desenvolvido; acredita-se que estas células secretem o **fluido sinovial**.

O fluido sinovial contém uma alta concentração de **ácido hialurônico** e a glicoproteína **lubricina** combinada com um filtrado do plasma. Além de fornecer nutrientes e oxigênio para os condrócitos da cartilagem articular, este fluido tem um alto teor de ácido hialurônico e lubricina, que torna possível sua ação como lubrificante da articulação. Além disso, macrófagos presentes no fluido sinovial fagocitam resíduos presentes no espaço articular.

Músculo

Apesar de muitas células dos organismos multicelulares terem a capacidade de se contrair, ainda que de modo limitado, é a capacidade das células musculares, especializadas para a contração, que torna possível a locomoção dos animais. Os organismos utilizam a contração das células musculares e a disposição dos componentes extracelulares dos músculos para tornar possíveis a locomoção, a **construção**, o bombeamento e outros movimentos de propulsão.

As células dos músculos são alongadas, e estes são denominados **estriados** ou **lisos**, dependendo da presença ou ausência de proteínas **contráteis miofibrilares**, que se repetem regularmente, e formam os **miofilamentos**. As células dos músculos **estriados** apresentam uma alternância de discos claros e escuros característicos, e que estão ausentes nos músculos lisos (Fig. 8.1). Há dois tipos de músculos **estriados**: **esquelético**, que constitui a maior parte da massa dos músculos voluntários do corpo, e músculo **cardíaco**, involuntário, limitado quase exclusivamente ao coração.

Os **músculos lisos** estão localizados nas paredes dos vasos sanguíneos e das vísceras, assim como na derme da pele.

Freqüentemente, são usados termos exclusivos para descrever os componentes das células musculares. Assim, a membrana da célula muscular é denominada **sarcolema**; o citoplasma, **sarcomplasma**; o retículo endoplasmático liso, **retículo sarcoplasmático**; e, ocasionalmente, os mitocôndrios, **sarcossomos**. Corno são muito mais longas do que largas, as células musculares são freqüentemente denominadas **fibras musculares**; entretanto, diferentemente das fibras de colágeno, elas são entidades **vivas**.

Todos os três tipos musculares derivam do mesoderma. O músculo cardíaco origina-se do mesoderma da esplancopleura e do mesoderma somático, enquanto a maioria dos músculos esqueléticos origina-se do mesoderma somático.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

O músculo esquelético é composto por células multinucleadas, longas e cilíndricas, que se contraem voluntariamente para facilitar os movimentos do corpo ou de suas partes.

Durante o desenvolvimento embrionário, várias centenas de **mioblastos**, precursores das fibras musculares esqueléticas, alinham-se extremidade com extremidade, fundem-se uns COM os outros formando longas células multinucleadas denominadas **miotúbulos**. Estes miotúbulos recém-formados produzem constituintes **citoplasmáticos** assim como elementos **contráteis** denominados **miofibrilas**. As miofibrilas são constituídas por conjuntos específicos de **miofilamentos**, as proteínas responsáveis pela capacidade de contração da célula.

As fibras musculares estão dispostas paralelamente umas às outras, e os espaços intercelulares entre elas acomodam conjuntos paralelos de **capilares contínuos**. Todas as fibras musculares esqueléticas são longas, cilíndricas, multinucleadas e estriadas. O diâmetro destas fibras varia de 10 a 100 μm , apesar de fibras hipertrofiadas poderem exceder este último valor. A força relativa de uma fibra muscular depende diretamente de seu diâmetro, enquanto a força de todo o músculo é função do número e espessura das fibras que o compõem.

A cor das fibras musculares vai de rosa a vermelho tanto por causa de seu rico suprimento vascular como pela presença dos **pigmentos de mioglobina**, proteínas transportadoras de oxigênio, que se assemelham à hemoglobina, mas são menores que esta. Dependendo do diâmetro da fibra, da quantidade de mioglobina, do número de mitocôndrios, da extensão do retículo sarcoplasmático, da concentração de várias enzimas e da velocidade da contração, as fibras musculares podem ser classificadas em **vermelhas**, **brancas** ou **intermediárias** (Quadro 8.1).

Usualmente, um músculo anatômico (p.ex., o biceps) contém todos os três tipos de fibras musculares (vermelhas, brancas e intermediárias) em proporções relativamente constantes características para cada músculo. Na galinha, por exemplo, os músculos da coxa são predominantemente vermelhos, enquanto os músculos do peito são predominantemente brancos. A inervação da fibra muscular parece ser o fator determinante do tipo de fibra. Quando a inervação é mudada experimentalmente, a fibra acomoda-se à nova inervação.

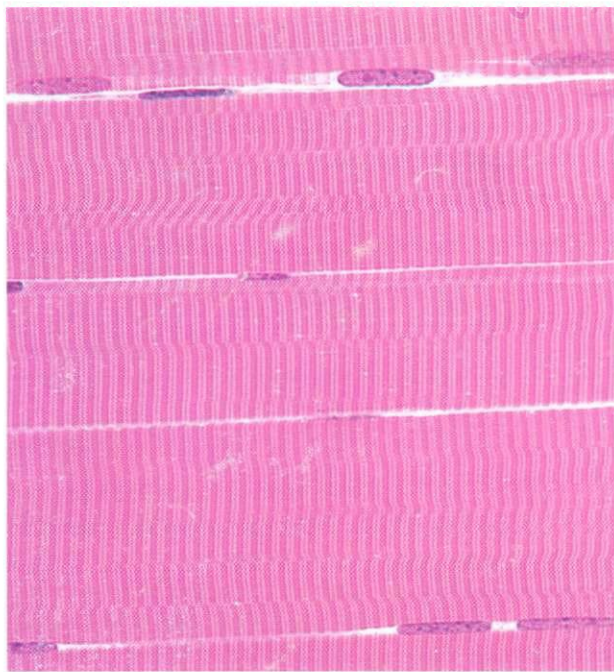


Fig. 8.1 Fotomicrografia de um corte longitudinal de músculo esquelético (540X).

Envoltórios

Os envoltórios dos músculos esqueléticos são o epimísio, o perimísio e o endomísio.

Os músculos estão envolvidos pelo **epimísio**, uma membrana de tecido conjuntivo denso **não** modelado. O **perimísio**, um tecido conjuntivo menos denso derivado do epimísio, envolve feixes (**fascículos**) de fibras musculares. O **endomísio**, composto por fibras reticulares e por uma **lâmina externa** (lâmina basal), envolve cada célula muscular (Fig. 8.2).

Como estes elementos de tecido conjuntivo estão interligados, as forças **contráteis** exercidas pelas células musculares individualmente são transferidas para eles. Os tendões e as aponeuroses, que ligam o músculo ao osso e a outros tecidos, são contínuos **com** os envoltórios de tecido conjuntivo do músculo e, por isso, agem utilizando as forças **contráteis** para movimentos.

Microscopia Óptica

A microscopia óptica das fibras musculares esqueléticas mostra células longas, cilíndricas, multinucleadas, cujos núcleos localizam-se periféricamente.

As fibras musculares esqueléticas são células multinucleadas com seus numerosos núcleos localizados periféricamente logo abaixo da membrana celular (Fig. 8.3). Cada célula está envolvida por endomísio, cujas delicadas fibras reticulares misturam-se **com** as das células musculares vizinhas. Pequenas **células satélites**, possuidoras de um único núcleo e que agem como células regeneradoras, localizam-se em depressões rasas na superfície das células musculares partilhando a lâmina externa da fibra muscular. A malha de cromatina do núcleo da célula satélite é mais densa e mais grosseira do que a da fibra muscular.

Grande parte da célula muscular esquelética é constituída por conjuntos longitudinais de **miofibrilas**, cilíndricas, cada uma com 1 a 2 μm de diâmetro (Fig. 8.4). Elas se estendem por todo o comprimento da célula e estão alinhadas **com** precisão **com** suas vizinhas. Esta disposição paralela estritamente ordenada das miofibrilas é responsável pelas estrias transversais de bandas claras e escuras características do músculo esquelético visto em corte longitudinal (ver Fig. 8.1).

As bandas escuras são denominadas **bandas A** (**anisotrópicas** sob luz polarizada) e as bandas claras **bandas I** (**isotrópicas** sob luz polarizada). O centro de cada banda A está

QUADRO 8.1 Tipos de Fibras Musculares Esqueléticas*

CARACTERÍSTICAS	FIBRAS MUSCULARES VERMELHAS	FIBRAS MUSCULARES BRANCAS
Vascularização	Rico suprimento vascular	Suprimento vascular mais pobre
Inervação	Fibras nervosas menores	Fibras nervosas maiores
Diâmetro das fibras	Menor	Maior
Contração	Lenta mas repetitiva; não se fatigam facilmente; contração mais fraca	Rápida, mas fatigam-se rapidamente; contração mais forte
Retículo sarcoplasmático	Não é extenso	Extenso
Mitocôndrios	Numerosos	Poucos
Mioglobina	Ricas	Pobres
Enzimas	Ricas em enzimas oxidativas; pobres em adenosina trifosfatase	Pobres em enzimas oxidativas; ricas em fosforilases e adenosina trifosfatase

*As fibras musculares intermediárias possuem características situadas entre as fibras vermelhas e as brancas.

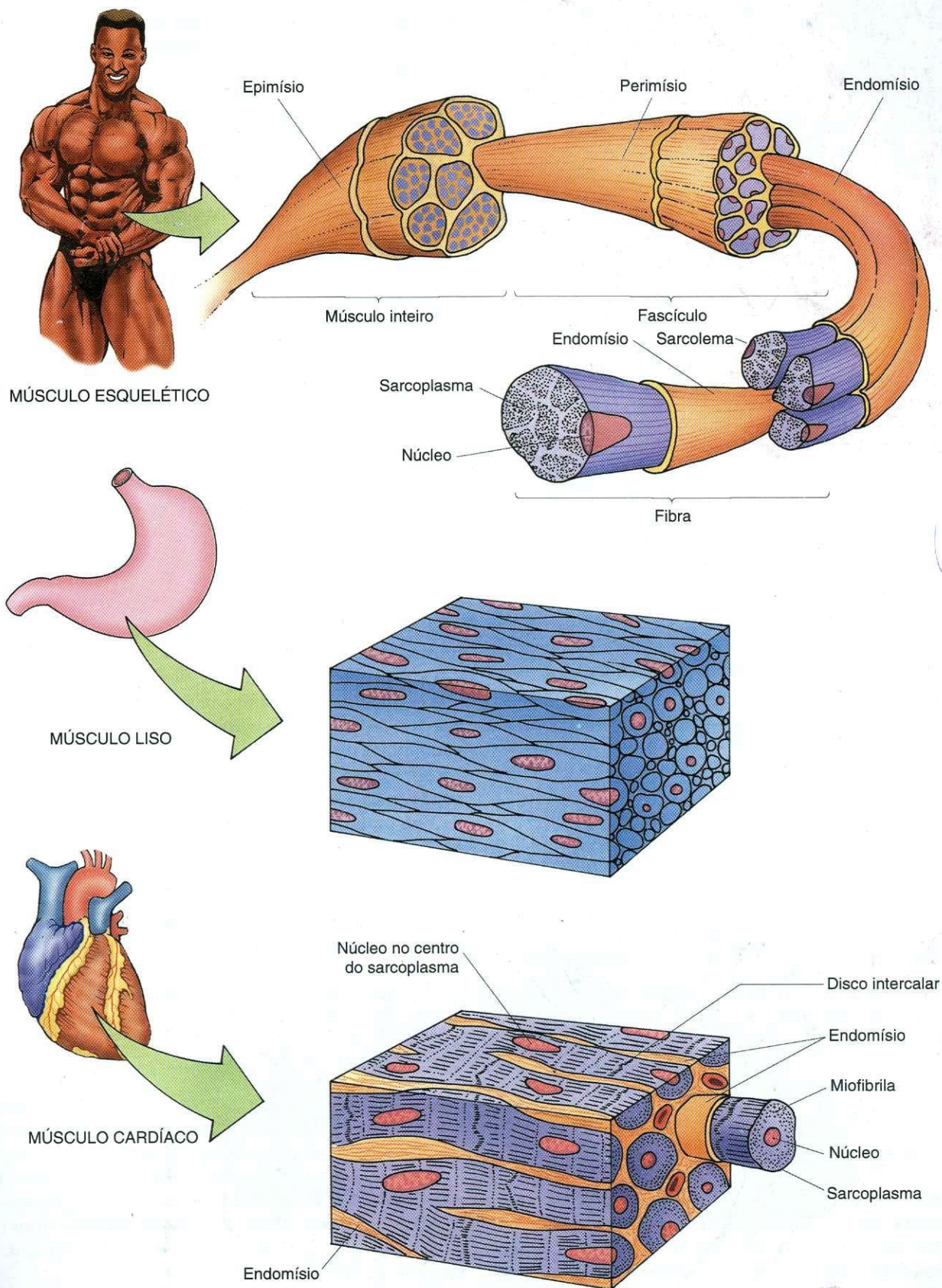


Fig. 8.2 Diagrama dos três tipos de músculo. *Em cima*, Músculo esquelético. *Centro*, Músculo liso. *Embaixo*, Músculo cardíaco.

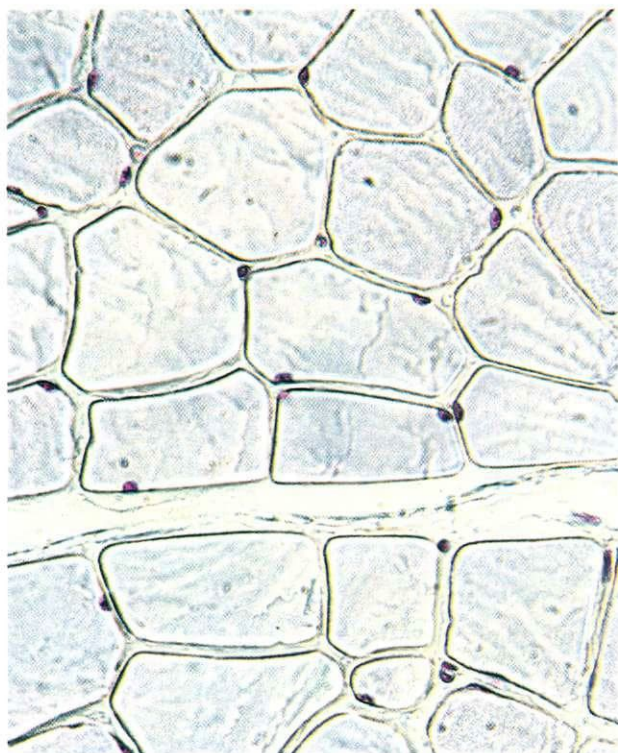


Fig. 8.3 Fotomicrografia de um corte transversal do músculo esquelético (540X). Notar a localização periférica dos núcleos.

1

ocupado por uma área clara, a **banda H**, que está dividida ao meio por uma delgada **linha M**. Cada banda I é dividida ao meio por uma delgada linha escura, o **disco Z (linha Z)**. A região da miofibrila entre dois discos Z sucessivos, denominada **sarcômero**, tem 2,5 μm de comprimento e é considerada a unidade contrátil das fibras musculares esqueléticas (Fig. 8.5; ver Fig. 8.4).

Durante a contração muscular, as várias bandas transversais comportam-se de um modo característico. A banda I fica mais estreita, a banda H desaparece, e os discos Z aproximam-se uns dos outros (aproximando a interface das bandas A e I), mas a espessura das bandas A fica inalterada.

Ultra-estruturadas Fibras Musculares Esqueléticas

A microscopia eletrônica ajudou a compreender o significado funcional e morfológico das estrias transversais do músculo esquelético e dos outros componentes estruturais.

Túbulos T e Retículo Sarcoplasmático

Os túbulos T e o retículo sarcoplasmático são componentes essenciais que participam da contração do músculo esquelético.

A ultra-estrutura do sarcolema é semelhante à das outras membranas celulares. Entretanto, uma característica que distingue esta membrana é sua continuação, dentro da fibra muscular esquelética, sob a forma de numerosos **túbulos T (túbulos transversos)**, que são longas invaginações tubulares entremeadas com as miofibrilas (ver Fig. 8.5).

Os túbulos T são transversais à fibra e, no músculo esquelético dos mamíferos, colocam-se especificamente no plano de junção das bandas A e I. Estes túbulos ramificam-se e se anastomosam, mas, em geral, permanecem em um único plano; portanto, cada sarcômero possui dois conjuntos de túbulos T, um em cada interface das bandas A e I. Desta maneira, os túbulos T penetram profundamente no interior da fibra e facilitam a condução das ondas de despolarização ao longo do sarcolema (Figs. 8.6 e 8.7).

Associado a este sistema de túbulos T fica o **retículo sarcoplasmático**, mantido no nível das bandas A e I do mesmo modo que os túbulos T. O retículo sarcoplasmático, que armazena cálcio intracelular, forma uma rede em torno de cada miofibrila e apresenta **cisternas terminais** em cada junção A-I. Portanto, duas destas cisternas sempre estão intimamente apostas a um túbulo T formando uma **tríade** na qual um túbulo T está ladeado por duas cisternas terminais. Esta disposição permite a difusão, quase instantânea, de uma onda de despolarização da superfície do sarcolema por toda a célula, alcançando as cisternas terminais, que têm canais liberadores de cálcio **ativáveis por voltagem (pés juncionais)** em sua membrana.

O retículo sarcoplasmático regula a contração muscular através do sequestro controlado (que leva ao relaxamento) e da liberação (que leva à contração) de íons cálcio (Ca^{2+}) no sarcoplasma. O estímulo desencadeador da liberação de cálcio é a onda de despolarização transmitida pelos túbulos T, o que causa a abertura dos canais liberadores de cálcio das cisternas terminais, resultando na liberação de íons cálcio no citoplasma na proximidade das miofibrilas.

Os filamentos intermediários, **desmina** e **vimentina**, mantêm as miofibrilas no mesmo nível e prendem a periferia dos discos Z das miofibrilas vizinhas uma à outra. Estes feixes de miofibrilas estão presos ao aspecto **citoplasmático** do sarcolema por várias **proteínas**, incluindo a **distrofina**, uma proteína que se liga à actina.

Mais profundamente, em relação ao sarcolema, e entremeados com as miofibrilas, há numerosos mitocôndrios com muitas cristas altamente entrelaçadas. Os mitocôndrios podem estar dispostos paralelamente ao eixo longitudinal da miofibrila, ou envolvê-la. Além disso, numerosos mitocôndrios estão localizados logo abaixo do sarcoplasma.

Organização Estrutural das Miofibrilas

As miofibrilas são compostas por miofilamentos finos e grossos interpostos.

A microscopia eletrônica mostra o mesmo bandejamento que o visto na microscopia óptica, mas também mostra a presença de **miofilamentos grossos**, semelhantes a bastões, paralelos e entrelaçados, e **miofilamentos finos**. Os **filamentos grossos** (15 nm de diâmetro e 1,5 μm de comprimento) são compostos por **miosina**, enquanto os **miofilamentos finos** (7 nm de diâmetro e 1,0 μm de comprimento) são compostos, basicamente, por **actina**.

Os filamentos finos partem do disco Z e projetam-se em direção ao centro de dois sarcômeros adjacentes e, desta ma-

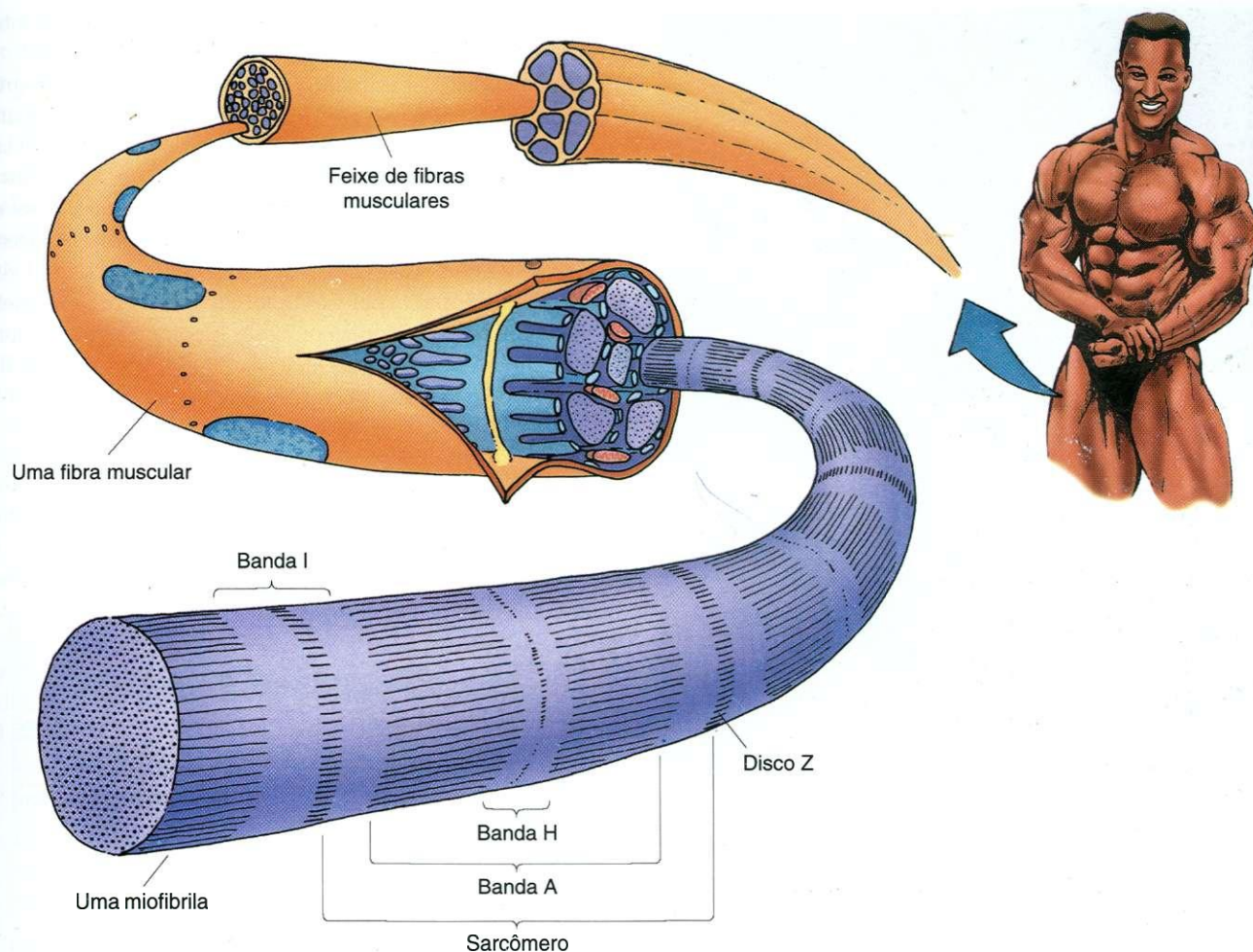


Fig. 8.4 Diagrama da organização das miofibrilas e sarcômeros de uma célula de músculo esquelético.

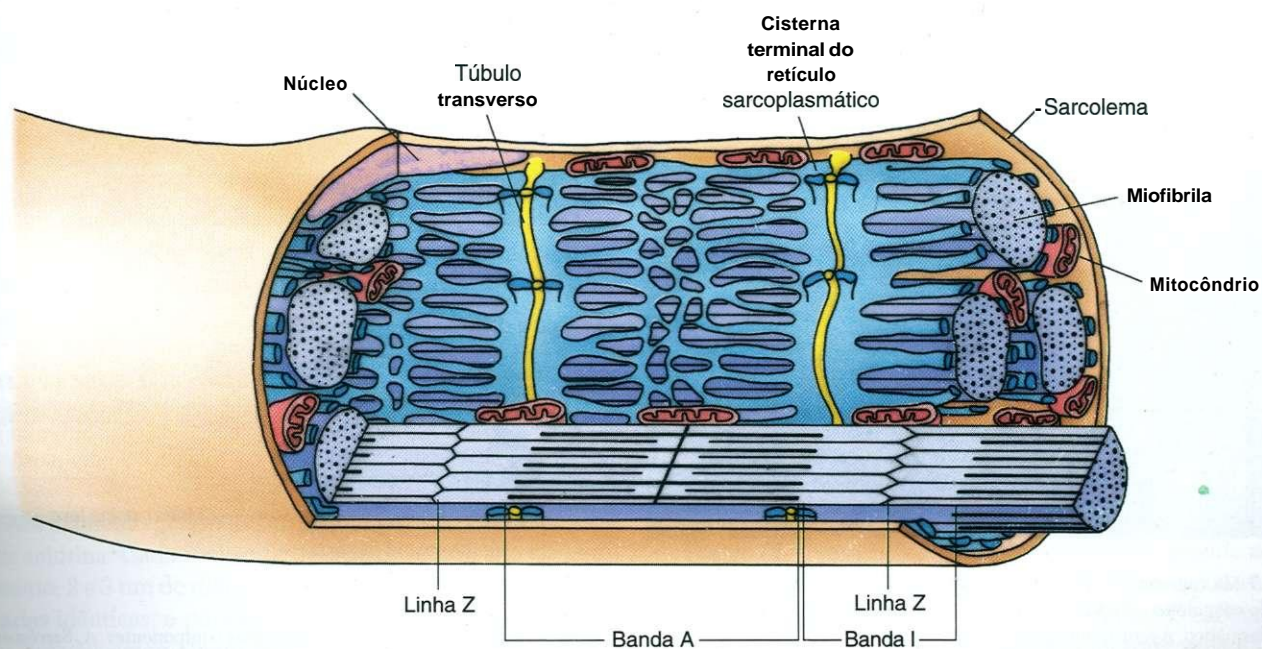


Fig. 8.5 Diagrama da organização das tríades e sarcômeros do músculo esquelético.



Fig. 8.6 Micrografia eletrônica de um corte longitudinal de músculo esquelético de rato (19.330X). (Cortesia do Dr. J. Strum.)

neira, voltam-se para direções opostas. Portanto, cada sarcômero tem dois grupos de conjuntos paralelos de filamentos finos, cada um dos quais preso a um disco Z, e todos os filamentos de cada grupo voltados para o meio do sarcômero (Fig. 8.8). Os



Fig. 8.7 Micrografia eletrônica de tríades e do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético (57.847X). t, túbulo T; s, cisternas terminais do retículo sarcoplasmático. A seta aponta para um corte transversal de um túbulo T flanqueado por cisternas terminais. (De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. Text/Adas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

filamentos grossos também formam conjuntos paralelos interpostos entre os filamentos finos, de um modo específico.

Na fibra muscular esquelética relaxada, os filamentos grossos não ocupam todo o comprimento do sarcômero, enquanto os filamentos finos, que se projetam dos dois discos Z do sarcômero, não chegam até a linha média. Por isso, de ambos os lados do disco Z, há regiões em cada sarcômero nas quais somente estão presentes filamentos finos. Estas partes adjacentes de dois sarcômeros sucessivos correspondem à banda I vista ao microscópio óptico; por exemplo, a região de cada sarcômero que cobre todo o comprimento dos filamentos grossos constitui a banda A, e a zona no meio da banda A, na qual os filamentos finos não estão presentes, é a banda H. Como já foi

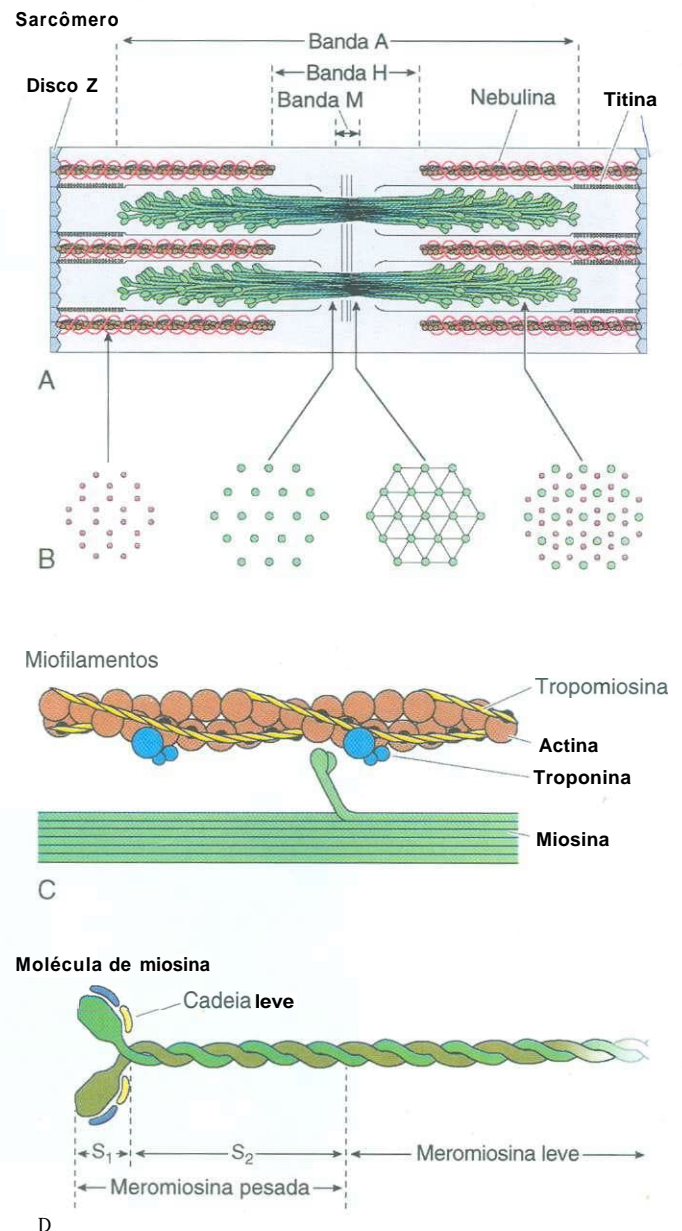


Fig. 8.8 Diagrama de um sarcômero e seus componentes. A, Sarcômero. B, Perfis de cortes transversais de um sarcômero nas regiões indicadas. C, Filamentos grossos e finos. D, Molécula de miosina.

observado antes, a banda **H** é dividida ao meio pela linha **M**, constituída por **miomesina**, **proteína C** e outras proteínas ainda **mal** caracterizadas, que interligam os filamentos grossos para manter seu arranjo característico.

Durante a contração, os filamentos grossos e finos não encurtam; são os dois discos **Z** que se aproximam por causa do deslizamento dos filamentos finos entre os filamentos grossos (**teoria do deslizamento dos filamentos** de **Huxley**). Assim, quando ocorre uma contração, o movimento dos filamentos finos em direção do centro do sarcômero causa uma maior sobreposição entre os dois grupos de filamentos reduzindo efetivamente a espessura das bandas **I** e **H**, sem influenciar a espessura da banda **A**.

O arranjo dos filamentos grossos e finos mantém uma relação constante e específica. No músculo esquelético dos mamíferos, cada filamento grosso está circundado, de modo equidistante, por seis filamentos finos. Cortes transversais da região de superposição de filamentos finos e grossos mostram um padrão hexagonal, com filamentos finos nos ápices de cada hexágono, o centro do qual é ocupado por um filamento grosso (Fig. 8.9; ver Fig. 8.8). Os filamentos grossos estão separados uns dos outros por uma distância de 40 a 50 nm, enquanto a distância entre filamentos finos e grossos é de somente 15 a 20 nm.

A organização estrutural das miofibrilas é mantida, em grande parte, por três proteínas:

- **Titina**
- **Actinina α**
- **Nebulina**

Os filamentos grossos ocupam uma posição precisa dentro do sarcômero, **com** a ajuda da **titina**, uma proteína grande, linear e elástica. Duas moléculas de titina estendem-se de cada metade de um filamento grosso até o disco **Z** adjacente; assim, quatro moléculas de titina prendem um filamento grosso entre os dois discos **Z** de cada sarcômero.

Os filamentos finos são mantidos no mesmo nível pela proteína **actinina α** , **com** forma de bastonete, um componente do disco **Z**, que pode prender filamentos finos em conjuntos paralelos. Além disso, duas moléculas de **nebulina**, uma proteína longa e não elástica, envolvem cada filamento fino em toda a sua extensão prendendo-o ainda mais ao disco **Z** e assegurando a manutenção da disposição específica (ver Fig. 8.8).

O Quadro 8.2 apresenta as proteínas que constituem os miofilamentos e que os mantêm em sua posição correta dentro das **miofibrilas**.

FILAMENTOS GROSSOS

*Os filamentos grossos são compostos por moléculas de miosina alinhadas extremidade **com** extremidade.*

Cada filamento grosso é constituído por 200 a 300 moléculas de miosina. Cada molécula de **miosina** (150 nm de comprimento; 2 a 3 nm de diâmetro) é composta por duas **cadeias pesadas** idênticas, e por dois pares de **cadeias leves**. As cadeias pesadas assemelham-se a tacos de golfe, cujas cadeias **polipeptídicas**, em forma de bastões, enrolam-se uma em tor-

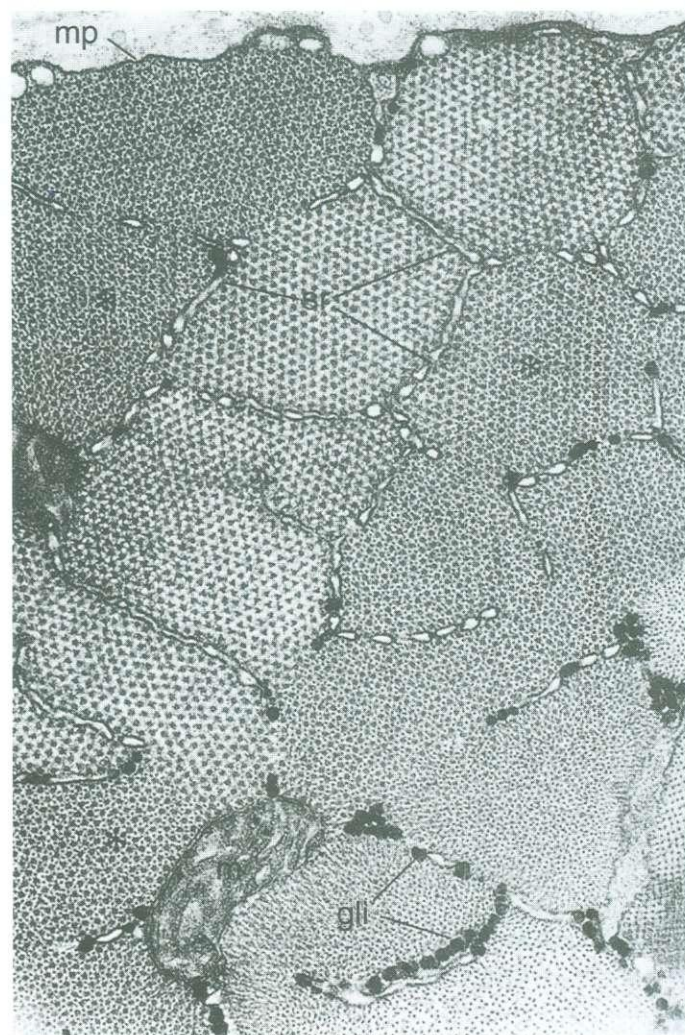


Fig. 8.9 Corte transversal de uma fibra de músculo esquelético. Os **asteriscos** representam filamentos grossos e finos, **mp**, membrana plasmática; **gli**, glícogeno; **m**, mitocôndrios. (Fotomicrografia cortesia do Dr. C. Peracchia; em Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

no da outra em **uma** hélice α . As cadeias pesadas podem ser cindidas por tripsina em:

- 1 **Meromiosina leve**, uma cauda semelhante a um bastão, composta em sua maior parte por duas cadeias polipeptídicas em forma de bastão enroladas uma em torno da outra.
- 2 **Meromiosina pesada**, as duas cabeças **globulares** com as duas porções **proximais** curtas das duas cadeias polipeptídicas semelhantes a bastões enroladas uma em torno da outra.

A meromiosina leve atua no posicionamento correto das moléculas durante a **formação** dos filamentos grossos **bipolares**. A meromiosina pesada é cindida pela papaína em duas metades globulares (**S₁**) e em um segmento curto, helicoidal, em forma de bastão (**S₂**) (ver Fig. 8.8). O subfragmento **S₁** prende **adenosina trifosfato (ATP)** e participa da formação de pontes transversais entre os miofilamentos grossos e finos. As cadeias leves (que não devem ser confundidas **com** a meromiosina leve) são de dois tipos, cada uma de cada tipo está associada a cada subfrag-

QUADRO 8.2 Proteínas Associadas ao Músculo Esquelético

PROTEÍNAS	PESO MOLECULAR (kD)	SUBUNIDADES E SEU PESO MOLECULAR	FUNÇÃO
Miosina	510	2 cadeias pesadas, 222 kD cada; 2 pares de cadeias leves, 18 kD e 22 kD	Principal proteína do filamento grosso; sua interação com a actina hidrolisa ATP e produz a contração
Miomesina	185	Nenhuma	Une transversalmente os filamentos grossos que, na linha M, estão próximos uns dos outros
Titina	2.500	Nenhuma	Forma uma estrutura elástica que prende os filamentos grossos aos discos Z
Proteína C	140	Nenhuma	Liga-se aos filamentos grossos na linha M
Actina G	42	Nenhuma	Polimeriza-se para formar filamentos finos de actina F; a interação da actina G com a miosina auxilia a hidrolisar ATP, resultando na contração
Tropomiosina	64	2 cadeias, 32 kD cada	Ocupa os sulcos dos filamentos finos
Troponina	78	TnC, 18 kD TnT, 30 kD TnI, 30 kD	Liga cálcio Liga-se à tropomiosina Liga-se à actina, inibindo a interação actina-miosina
Actinina a	190	2 unidades, 95 kD cada uma	Ancora as extremidades mais dos filamentos finos ao disco Z
Nebulina	600	Nenhuma	Proteína do disco Z que pode auxiliar a actinina a a ancorar os filamentos finos ao disco Z

ATP, trifosfato de adenosina.

mento S_1 da molécula da miosina. Por isso, para cada cadeia pesada, há duas cadeias leves e uma molécula de miosina é composta por duas cadeias pesadas e quatro cadeias leves.

As moléculas de miosina estão firmemente empacotadas de um modo específico no filamento grosso. Elas estão alinhadas paralelamente, mas de modo escalonado, com espaços a intervalos regulares, colocadas cabeça com cauda, de modo que o meio de cada filamento grosso é somente composto pelas regiões das caudas, enquanto as duas extremidades do filamento grosso são constituídas por cabeças e caudas. A orientação espacial das moléculas de miosina permite à porção pesada da meromiosina projetar-se do filamento grosso em um ângulo de 60 graus em relação à meromiosina pesada vizinha, de modo que a região da cabeça sempre está na mesma altura que os filamentos finos.

As moléculas da miosina parecem ter duas regiões flexíveis, uma na junção da meromiosina pesada com a meromiosina leve, e a outra na junção dos subfragmentos S_1 e S_2 . A região flexível entre as meromiosinas pesada e leve permite que cada molécula de miosina entre em contato com o filamento fino formando uma ponte transversal entre os dois tipos de filamento. Como será discutido adiante, a região flexível entre os subfragmentos S_1 e S_2 torna a molécula de miosina capaz de arrastar, gradualmente, o filamento fino em direção ao meio do sarcômero.

FILAMENTOS FINOS

Os filamentos finos são compostos por duas cadeias de filamentos de actina F enrolados um em torno do outro associados à tropomiosina e à troponina.

O principal componente dos filamentos finos é a **actina F**, um polímero globular de unidades de **actina G**. Apesar de as moléculas de actina G serem globulares, elas se polimerizam com a mesma orientação espacial, dando ao filamento uma polaridade nítida. A **extremidade mais** do filamento está presa ao disco Z por actinina a; a **extremidade menos** estende-se em direção ao centro do sarcômero. Cada molécula de actina G também contém um **sítio ativo**, ao qual se prende a região da cabeça (subfragmento S_1) da miosina. Duas cadeias de actina F enrolam-se uma em torno da outra formando uma hélice apertada (36 nm de periodicidade) como dois cordões de pérolas (ver Fig. 8.8).

Dois sulcos rasos estendem-se por toda a extensão da hélice de dupla fita de actina F. **Moléculas de tropomiosina**, em forma de lápis e com cerca de 40 nm de comprimento, se polimerizam formando filamentos, cabeça com cauda, que ocupam os sulcos rasos da hélice de dupla fita de actina. Tropomiosina ligada mascara os sítios ativos das moléculas de actina superpondo-se parcialmente a estas.

A aproximadamente 25 a 30 nm de distância do começo de cada molécula de tropomiosina fica uma única **molécula de troponina** composta por três polipeptídios globulares: TnT, TnC e TnI. A subunidade **TnT** liga toda a molécula de troponina à tropomiosina; a **TnC** tem grande afinidade por cálcio; e a **TnI** liga-se à actina impedindo a interação desta com a miosina. A ligação de cálcio pela **TnC** induz uma mudança na conformação da tropomiosina, expondo sítios ativos anteriormente bloqueados no filamento de actina, de modo que a molécula de miosina pode fazer uma **flexão** e formar pontos transversais, e as metades S_1 (cabeças da miosina) podem ligar-se ao sítio ativo da molécula de actina (ver adiante).

Contração e Relaxamento do Músculo

A contração muscular obedece à "lei do tudo ou nada" e é seguida pelo relaxamento do músculo.

A contração reduz, de modo efetivo, o comprimento em repouso da fibra muscular em uma extensão igual à soma de todos os encurtamentos que ocorrem em todos os sarcômeros daquela célula muscular em particular. O processo de contração, geralmente desencadeado por impulsos nervosos, obedece à **lei do tudo ou nada**, na qual cada fibra muscular se contrai ou não, em consequência do estímulo. A força da contração de um músculo anatômico, o biceps por exemplo, é função do número de fibras musculares que se contraem. O estímulo é transferido na junção neuromuscular. Durante a contração do músculo, os fi-

lamentos finos deslizam pelos filamentos grossos, como é proposto pela **teoria do filamento deslizante** de Huxley.

A seguinte sequência de eventos leva à contração do músculo esquelético:

- 1 Um impulso, gerado ao longo do sarcolema, é transmitido para o interior da fibra através dos túbulos T, de onde é transferido para as cisternas terminais do retículo sarcoplasmático (ver Fig. 8.5).
- 2 Íons cálcio saem das cisternas terminais, através de **canais de liberação de cálcio sensíveis à voltagem**, caem no citossol e se ligam à subunidade TnC da troponina alterando sua conformação.
- 3 A mudança da conformação da troponina desloca a tropomiosina para uma posição mais profunda no sulco, desmascarando o sítio ativo (sítio de ligação da miosina) da molécula da actina.
- 4 O ATP presente no subfragmento S_1 da miosina é hidrolisado, mas tanto a adenosina difosfato (ADP) como o fosfato inorgânico (P_i) permanecem ligados ao subfragmento S_1 , e este complexo liga-se ao sítio ativo da actina (Fig. 8.10).
- 5 Fosfato inorgânico é liberado, o que resulta não somente em uma ligação mais forte da actina com a miosina, mas também em uma alteração da conformação do subfragmento S_1 .
- 6 A DP também é liberado e o filamento fino é arrastado em direção ao centro do sarcômero ("geração de força").
- 7 Uma nova molécula de ATP liga-se ao subfragmento S_1 causando a liberação da ligação da actina com a miosina.

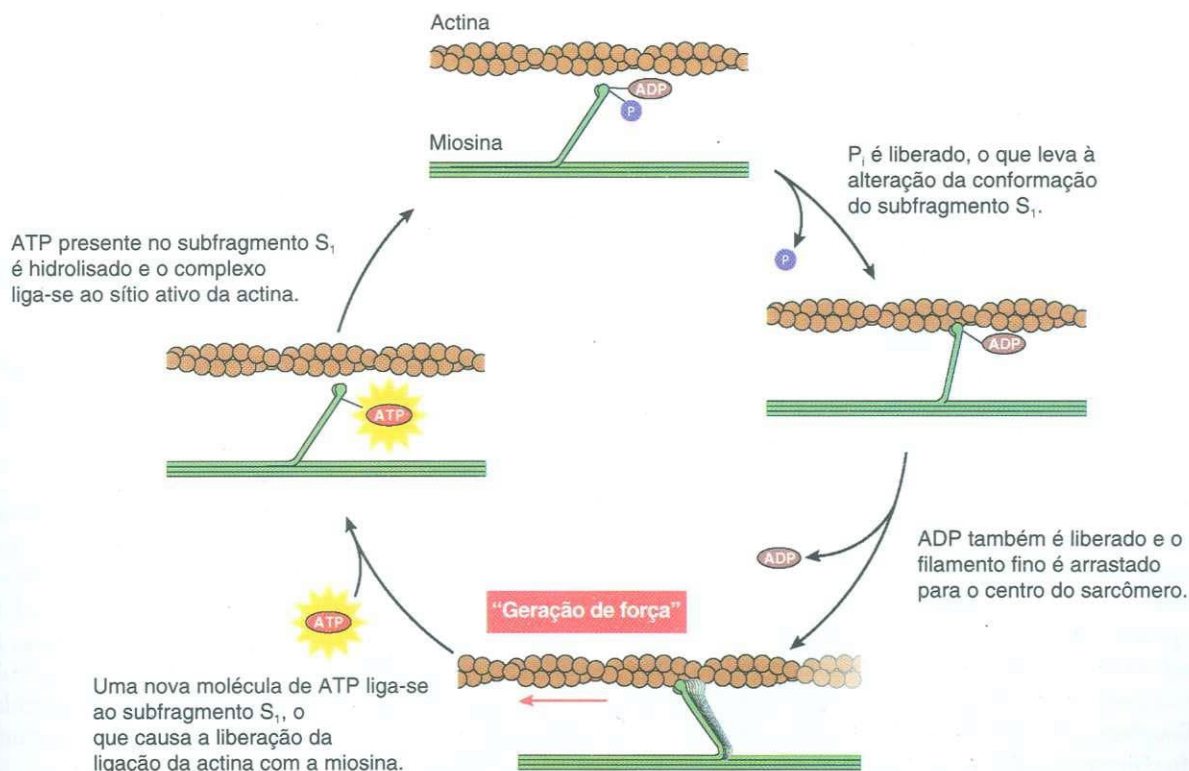


Fig. 8.10 Diagrama do papel do trifosfato de adenosina (ATP) na contração muscular. ADP, difosfato de adenosina; P_i , fosfato inorgânico; subfragmento S_1 , fragmento da miosina. (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York, Garland Publishing, 1994. Reproduzido com permissão de Taylor & Francis, Inc./Routledge, Inc., <http://www.routledge-nv.com>.)

Os ciclos de ligação e liberação precisam ser repetidos numerosas vezes para que a contração seja completada. Cada ciclo de ligação e liberação necessita de ATP para a conversão da energia química em movimento.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A rigidez cadavérica ocorre após a morte porque a falta de ATP impede a dissociação da actina da miosina.

Enquanto a concentração citossólica de cálcio for suficientemente alta, os filamentos de actina permanecem no estado ativo e os ciclos de contração continuam. Entretanto, uma vez cessados os impulsos de estímulo, ocorre o relaxamento do músculo envolvendo a inversão dos passos que levaram à contração.

Primeiro, as bombas de cálcio da membrana do retículo sarcoplasmático impulsionam ativamente Ca^{2+} de volta para as cisternas terminais, nas quais os íons são capturados pela proteína seqüestrina. Os níveis reduzidos de Ca^{2+} do citossol levam a TnC a perder o Ca^{2+} ligado a ela; a tropomiosina retorna para a posição na qual mascara o sítio ativo da actina, impedindo a interação da actina com a miosina.

Fontes de Energia para a Contração Muscular

As fontes de energia para a contração muscular são o sistema de energia do fosfogênio, glicólise e o sistema de energia aeróbico.

Como o processo da contração muscular consome uma grande quantidade de energia, as células dos músculos esqueléticos mantêm uma alta concentração de ATP e fosfocreatina (ou fosfato de creatina), compostos ricos em energia. Uma vez que tanto o ATP como o fosfato de creatina contêm ligações fosfato de alta energia, eles constituem o **sistema de energia do fosfogênio**, e podem fornecer energia suficiente para cerca de um total de 9 segundos de contração máxima do músculo (3 segundos para o ATP e 6 segundos para o fosfato de creatina).

Energia adicional pode provir do metabolismo anaeróbico do glicogênio (**glicólise**), que resulta na formação e acúmulo de ácido láctico. Isto é denominado **sistema glicogênio-ácido láctico**. Este sistema fornece cerca de 90 a 100 segundos de energia para atividade muscular quase máxima.

O terceiro sistema, denominado **sistema de energia aeróbica**, usa a dieta normal para a produção de ATP. O sistema aeróbico não sustenta uma atividade muscular máxima, mas pode sustentar, indefinidamente, uma atividade muscular normal, caso a ingestão dietária seja mantida e haja persistência dos nutrientes.

O ATP é produzido através da fosforilação oxidativa, dentro dos abundantes mitocôndrios das células musculares, durante os períodos de inatividade ou de baixa atividade. Gotículas de lipídios e glicogênio, abundantes no sarcoplasma, também são prontamente convertidas em fontes de energia. Os três sistemas metabólicos do músculo esquelético são utilizados para satisfazer as necessidades de energia do músculo de acordo com a modalidade de sua atividade. Durante os surtos de contração

muscular, o ADP gerado é fosforilado de duas maneiras: (1) **glicólise**, que leva ao acúmulo de ácido láctico, e (2) transferência de fosfato de alta energia do fosfato de creatina (sistema fosfogênio) catalisado pela **fosfocreatina quinase**. Entretanto, durante a atividade muscular prolongada é utilizado o sistema aeróbico de produção de energia.

Junções Miotendinosas

Os elementos de tecido conjuntivo da fibra muscular são contínuos como tendão ao qual o músculo está preso. Nas junções miotendinosas, as células tornam-se afiladas e pregueadas. Fibras de colágeno do tendão penetram profundamente nestas dobras e, provavelmente, tornam-se contínuas com as fibras reticulares do endomísio. Dentro da célula, os miofilamentos estão ancorados ao aspecto interno do sarcolema, deste modo a força de contração é transmitida para as fibras de colágeno do tendão.

Inervação do Músculo Esquelético

As células musculares esqueléticas e o único neurônio motor que as inerva constituem uma unidade motora.

Todos os músculos esqueléticos recebem pelo menos dois tipos de fibras nervosas, **motoras** e **sensitivas**. O nervo motor funciona induzindo a contração, enquanto as fibras sensitivas vão para os fusos musculares (ver adiante). Além disso, as fibras do sistema autônomo inervam os elementos vasculares do músculo esquelético. A especificidade da inervação motora é função do músculo inervado. Quando o músculo atua de modo delicado, como alguns músculos do globo ocular, um único neurônio motor pode ser responsável por somente 5 a 10 fibras musculares esqueléticas, enquanto um músculo localizado na parede abdominal pode ter até 1.000 fibras sob o controle de um único neurônio motor. Cada neurônio motor e as fibras musculares que ele controla formam uma **unidade motora**. As fibras musculares de uma unidade motora contraem-se de modo uníssono e seguem a lei do tudo ou nada da contração muscular.

Transmissão do Impulso nas Junções Mioneurais

A transmissão do impulso do neurônio motor para a fibra muscular esquelética se dá na junção mioneural.

As fibras motoras são **axônios mielínicos** de **neurônios motores α** , que penetram no tecido conjuntivo do músculo. O axônio ramifica-se e acaba perdendo sua bainha de mielina (mas não suas células de Schwann). A porção terminal de cada ramo arborizado dilata-se e cobre as **placas motoras terminais** de fibras musculares individuais. As junções músculo-nervo, denominadas **junções mioneurais**, são constituídas pela terminação de um axônio, uma fenda **sináptica** e a membrana da célula muscular (Figs. 8.11 a 8.13).

A membrana da célula muscular (**membrana pós-sináptica**) possui modificações formando a **fenda sináptica primária**, uma estrutura semelhante a uma depressão ocupada pela

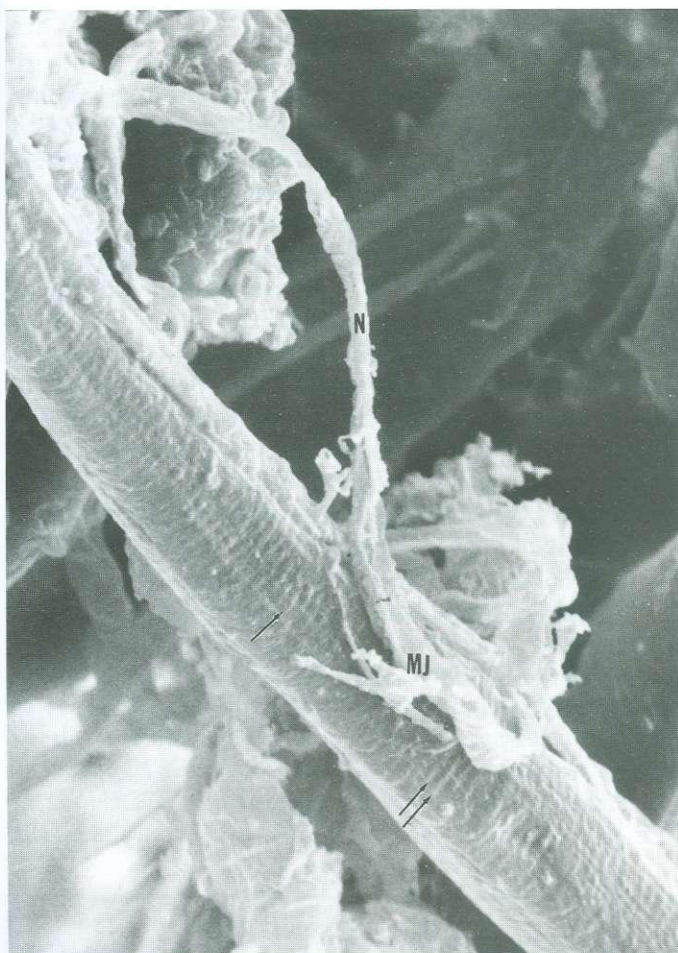


Fig. 8.11 Micrografia eletrônica de varredura de uma junção mioneural da língua de gato ($2.315\times$). MJ, junção mioneural; N, fibra nervosa. Setas incham estrias. (Cortesia do Dr. L. Litke.)



Fig. 8.12 Micrografia eletrônica de uma junção mioneural de camundongo. (De Feczko D, Klueber KM: Cytoarchitecture of muscle in a genetic model of murine diabetes. *Am J Anat* 182:224-240, 1988. Copyright © 1988. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

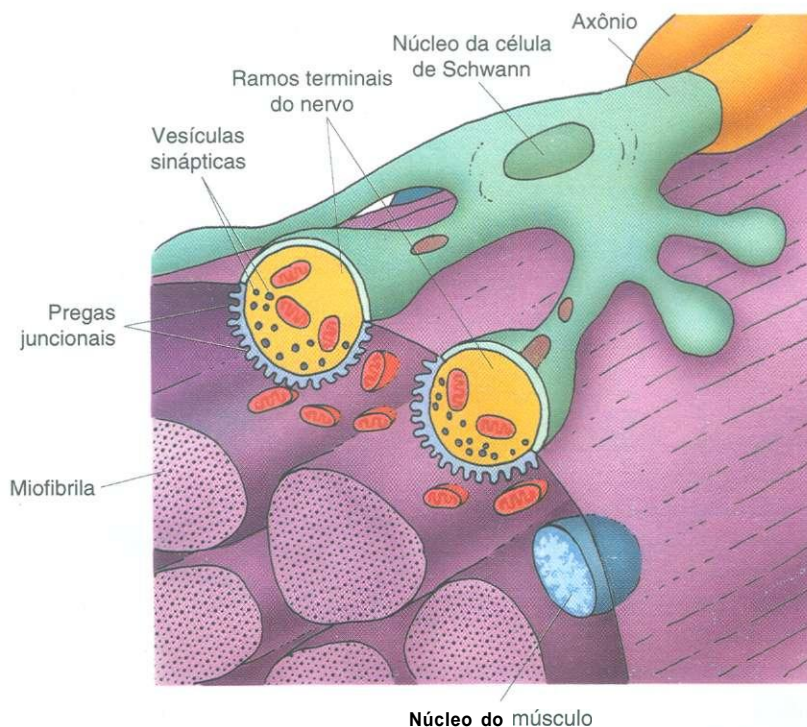


Fig. 8.13 Diagrama esquemático da junção mioneural.

terminação do axônio. Nas fendas **sinápticas** primárias abrem-se numerosas **fendas sinápticas secundárias (pregas juncionais)**, outra modificação do sarcolema. Tanto a fenda **sináptica** primária como as pregas juncionais são revestidas pela **lâmina externa**, semelhante à lâmina basal. Na vizinhança da fenda sináptica secundária, o sarcoplasma é rico em glicogênio, núcleos, ribossomos e mitocôndrios.

A terminação do axônio, coberto por células de Schwann, contém mitocôndrios, retículo endoplasmático liso, e até 300.000 **vesículas sinápticas** (cada uma com 40 a 50 nm de diâmetro), contendo o neurotransmissor **acetilcolina**. A função da junção mioneural é a de transmitir um estímulo da fibra nervosa para a célula muscular.

A **transmissão do estímulo** através de uma fenda sináptica envolve a seguinte sequência de acontecimentos (Fig. 8.14):

- 1 Ao avançar ao longo do axônio, o estímulo despolariza a membrana da terminação do axônio abrindo, desta maneira, os canais de cálcio ativáveis por voltagem localizados na vizinhança de estruturas dispostas linearmente, denominadas **barras densas**.

- 2 Ao penetrar na terminação do axônio, o influxo de cálcio causa a fusão de cerca de 120 vesículas sinápticas por impulso nervoso com a membrana (**membrana pré-sináptica**) da terminação do axônio e a liberação subsequente de **acetilcolina** (juntamente com proteoglicanos e ATP) na fenda **sináptica** primária. Esta fusão ocorre em regiões específicas da membrana pré-sináptica, denominadas **sítios ativos**, contíguos às barras densas.
- 3 O neurotransmissor acetilcolina (ligante) é liberado em grandes quantidades, denominadas **quanta** (iguais a 10.000 a 20.000 moléculas), pela terminação do nervo.
- 4 A acetilcolina difunde-se pela fenda sináptica e liga-se a **receptores de acetilcolina**, pós-sinápticos, situados na membrana da célula muscular. Estes receptores, situados na vizinhança dos sítios ativos **pré-sinápticos**, são canais iônicos ativados por ligante, que se abrem em resposta à ligação da acetilcolina. O influxo de íons resultante leva à **despolarização** do sarcolema e à geração de um **potencial de ação** (ver Cap. 9).
- 5 O impulso geral difunde-se rapidamente por toda a fibra muscular através do sistema de túbulos T, dando início à contração do músculo.

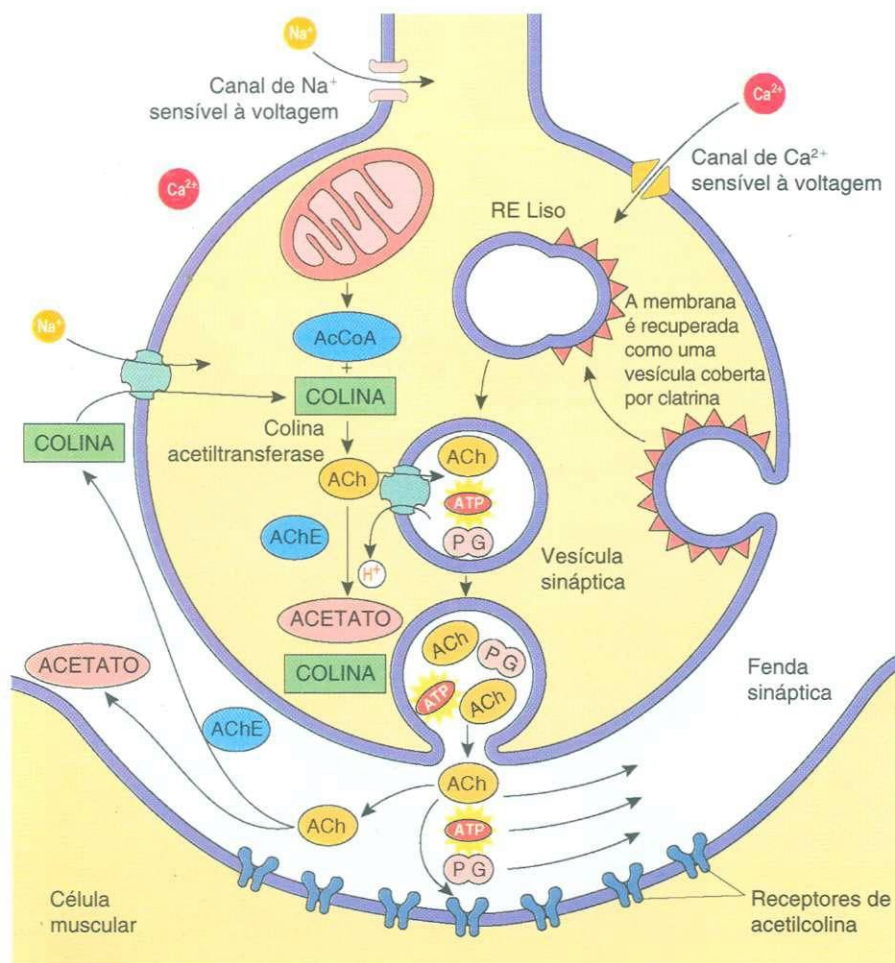


Fig. 8.14 Diagrama esquemático dos acontecimentos que ocorrem na junção mioneural durante a liberação de acetilcolina. AcCoA, acetil CoA; ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterase; ATP, trifosfato de adenosina; Ca^{2+} , íon cálcio; H^+ , íon hidrogênio; Na^+ , íon sódio; PG, proteoglicano. (Modificado a partir de Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology, 4th ed. East Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1989).

A fim de evitar que um único estímulo cause respostas múltiplas, a **acetilcolinesterase**, uma enzima localizada na lâmina externa que reveste as fendas sinápticas primária e secundária, degrada a acetilcolina em acetato e colina, desta maneira tornando possível o restabelecimento do potencial de **repouso**. A degradação é tão rápida que toda a acetilcolina liberada é cindida em algumas centenas de milissegundos.

A colina é transportada de volta para a terminação do axônio por meio de uma proteína de co-transporte de sódio-colina movida pelo gradiente de concentração de sódio. Dentro da terminação do axônio, a acetilcolina é sintetizada a partir do acetato reciclado (produzido pelos mitocôndrios) e da colina reciclada, uma reação catalisada pela **colina acetiltransferase**. A acetilcolina recém-formada é transportada para vesículas sinápticas recém-formadas, por meio de um sistema de contratransporte movido por um gradiente de concentração de prótons.

Além da reciclagem da colina, a membrana da vesícula sináptica também é reciclada a fim de conservar a área da superfície da membrana pré-sináptica. Esta reciclagem da membrana é efetuada pela formação de vesículas endocíticas revestidas por clatrina, que se tornam as vesículas sinápticas recém-formadas.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Usualmente, o **botulismo** é causado pela ingestão de comida enlatada com preservação inadequada. A toxina, produzida pelo micróbio *Clostridium botulinum*, interfere na liberação de acetilcolina, o que causa paralisia muscular e, na ausência de tratamento, morte.

A **miastenia grave** é uma doença auto-imune na qual auto-anticorpos prendem-se aos receptores de acetilcolina bloqueando sua disponibilidade para a acetilcolina. Os receptores inativados, desta maneira, são endocitados e substituídos por novos receptores, que também são inativados pelos auto-anticorpos. Assim, fica reduzido o número de locais disponíveis para dar início à despolarização dos músculos, e os músculos esqueléticos ficam gradualmente enfraquecidos. Esta condição leva a infecções pulmonares, comprometimento respiratório e morte subsequente.

Algumas **neurotoxinas**, como a bungarotoxina de algumas serpentes venenosas, também se ligam aos receptores da acetilcolina causando paralisia e morte eventual por comprometimento respiratório.

Fusos Musculares e Fusos Neurotendinosos

Os fusos musculares e os fusos neurotendinosos são receptores sensitivos que monitoram a contração muscular.

O controle neural da função muscular exige não somente a capacidade de induzir ou inibir a **contração** muscular, mas também a capacidade de monitorar o estado do músculo e de seu

tendão, durante a atividade muscular. Este monitoramento é realizado por dois tipos de receptores sensitivos:

- Os **fusos musculares**, que dão informações tanto sobre as mudanças ocorridas no comprimento do músculo, quanto a extensão das alterações deste comprimento.
- Os **fusos neurotendinosos**, que monitoram a tensão, assim como a extensão COM que esta tensão está sendo produzida durante o movimento.

As informações provenientes destas duas estruturas sensitivas geralmente é processada em níveis inconscientes, na medula espinhal. Estas informações também chegam ao cerebelo e até mesmo ao **córtex cerebral**, para que a pessoa possa perceber a posição do músculo.

Fusos Musculares

Os fusos musculares monitoram continuamente o comprimento e as mudanças de comprimento do músculo.

Quando um músculo é estendido, normalmente ele sofre uma contração reflexa, ou **reflexo de estiramento**. Esta resposta proprioceptiva é iniciada pelo **fuso muscular**, um receptor sensitivo encapsulado localizado entre e paralelamente às células musculares (Fig. 8.15). O fuso muscular é composto por 8 a 10 fibras musculares modificadas, muito pequenas, alongadas e estreitas, denominadas **fibras intrafuso**, e está envolvido pelo **espaço peri-axial**, que contém fluido, e, por sua vez, está envolvido pela cápsula. Os elementos de tecido conjuntivo da cápsula são contínuos COM as fibras de colágeno do perímísio e endomísio. As fibras de músculo esquelético que envolvem o fuso muscular não têm características particulares e são denominadas **fibras extrafuso**.

As fibras intrafuso são de dois tipos: **fibras da bolsa nuclear** e **fibras da cadeia nuclear**, mais delgadas e mais numerosas. Além disso, há duas categorias de fibras da bolsa nuclear: **estáticas** e **dinâmicas**. Os núcleos de ambos os tipos de fibras ocupam o centro das células; suas miofibrilas estão localizadas em ambos os lados da região nuclear, o que limita a contração às regiões polares destas células **fusiformes**. As regiões centrais das fibras intrafuso não se contraem. Nas fibras do saco nuclear, os núcleos estão agregados enquanto, nas fibras da cadeia nuclear, eles estão alinhados em uma única fileira.

Dentro de um determinado fuso muscular, uma única fibra nervosa sensitiva mielínica, grande, (**grupo Ia**) enrola-se espiralmente em torno da região nuclear de cada um dos três tipos de fibras intrafuso formando as **terminações sensitivas primárias** (também denominadas terminações sensitivas **dinâmicas** ou **Ia**). Adicionalmente, **terminações nervosas sensitivas secundárias** (também denominadas terminações nervosas sensitivas **estáticas** ou **II**) são formadas por fibras nervosas do **grupo II**, que se enrolam em torno de cada fibra de cadeia nuclear assim como em torno das fibras estáticas do saco nuclear.

As regiões **contráteis** das fibras intrafuso recebem dois tipos de neurônios motores γ . As fibras dinâmicas do saco nuclear são **inervadas** por um **neurônio dinâmico motor γ** , enquanto todas as fibras da cadeia nuclear, assim como todas as fibras estáticas do saco nuclear, são **inervadas** por um **neurônio estático motor γ** .

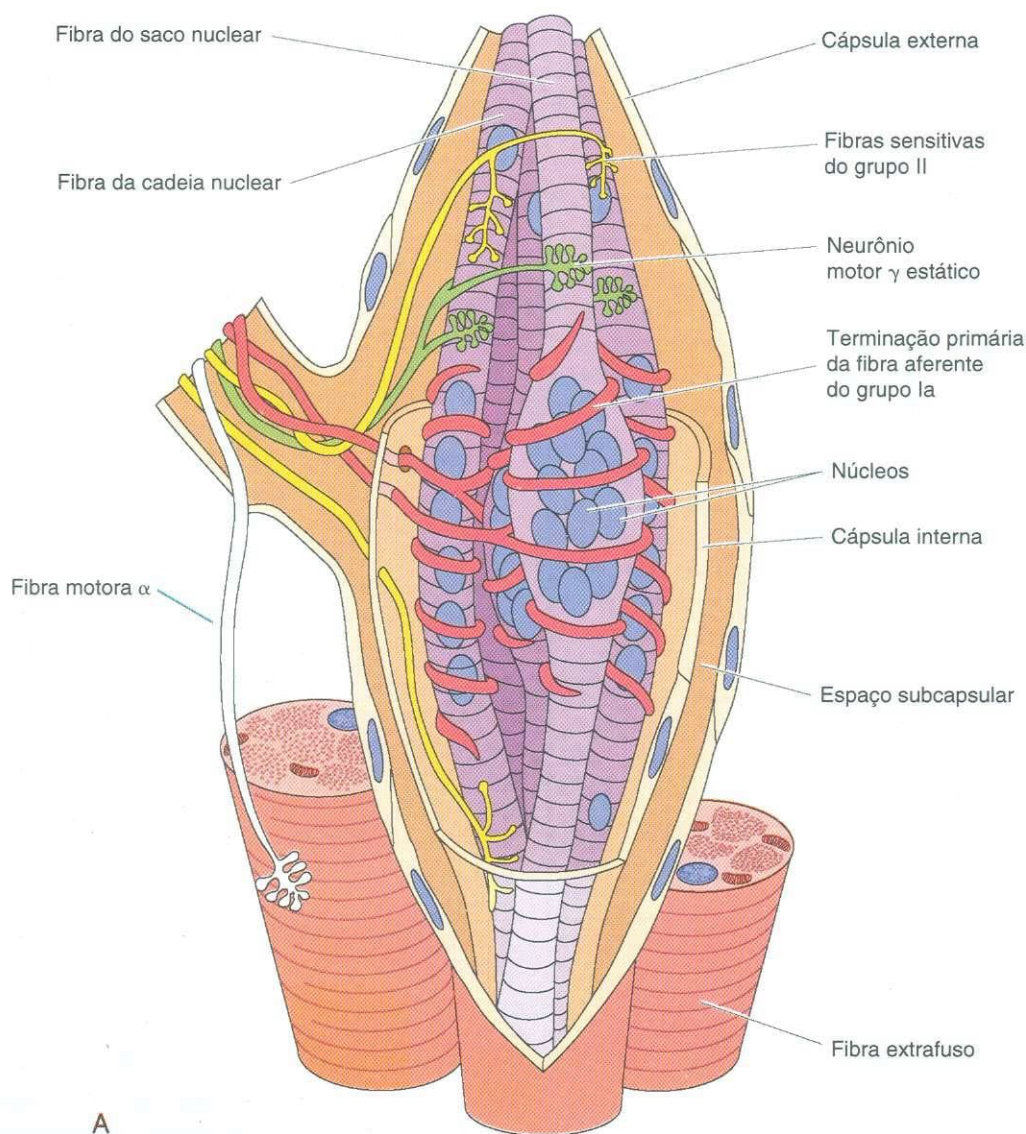
As fibras **extrafuso** recebem fibras nervosas **normais**, que são axônios grandes de condução rápida de **neurônios (motores) eferentes a**.

Quando um músculo é estendido, as fibras musculares intrafuso do fuso muscular também são estendidas, o que leva as fibras nervosas sensitivas primárias (grupo Ia, dinâmico) e secundárias (grupo II, estático) a iniciarem um potencial de ação; com o aumento da extensão, estas fibras nervosas aceleram sua velocidade de disparo. Tanto as fibras do grupo Ia como as do grupo II respondem ao **esticamento** do músculo com uma velocidade constante. Entretanto, somente as fibras do grupo Ia respondem a uma *mudança da velocidade* em que ocorre o esticamento, desta maneira fornecendo informações relativas à rapidez do movimento e ao esticamento imprevisto do músculo.

O disparo dos neurônios motores 7 leva à contração das regiões polares das fibras intrafuso. Quando isto ocorre, as regiões **contráteis** das fibras intrafuso são estendidas em ambas as

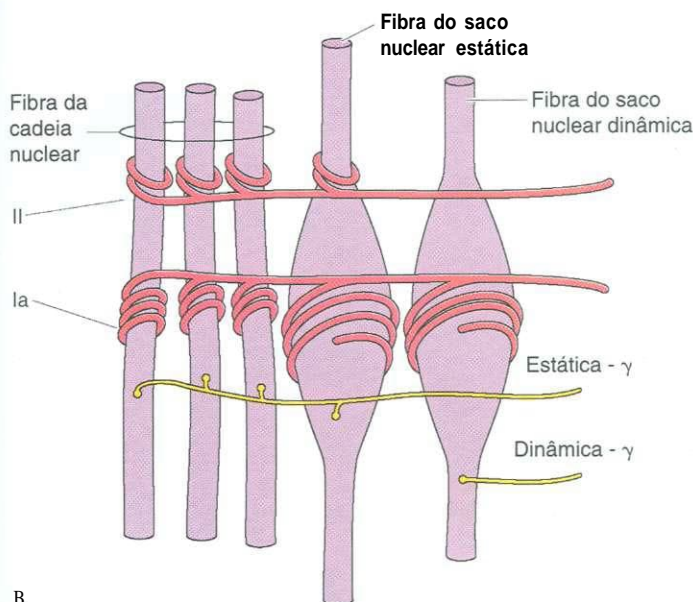
direções, o que leva à ativação das terminações nervosas sensitivas primárias e secundárias. A modulação da atividade do neurônio motor 7 sensibiliza o fuso muscular, que deste modo se torna capaz de reagir, até mesmo a um pequeno grau de esticamento muscular da seguinte maneira:

- 1 O disparo dos neurônios motores 7 prepara as terminações nervosas dinâmicas, mas não as terminações nervosas estáticas (pois seu disparo não causa a contração das fibras estáticas do saco **nuclear**).
- 2 O disparo dos neurônios motores 7 estáticos aumenta a resposta contínua e constante das fibras sensitivas tanto do grupo Ia como do II (pois ambas as fibras formam terminações nervosas sensitivas nas fibras do saco nuclear estático e em todas as fibras intrafuso da cadeia **nuclear**). Entretanto, a resposta das fibras sensitivas dinâmicas diminui (porque os neurônios motores γ estáticos não **inervam** as fibras dinâmicas do saco **nuclear**).



A ilustração continua na página seguinte

Fig. 8.15 Diagrama esquemático de um fuso muscular. (A, modificado de Krstic RV: Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere. Berlin, Springer-Verlag, 1978.)



B

Fig. 8.15 Continuação B, Vários tipos de fibras do fuso muscular e sua inervação são apresentados de um modo expandido. Ia, grupo Ia de fibras sensitivas; II, grupo II de fibras sensitivas. (Modificado de Hulliger M: The mammalian muscle spindle and its central control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 101: 1-110, 1984.)

Desta maneira, a modulação da atividade dos neurônios motores γ dá ao sistema nervoso a capacidade de ajustar a sensibilidade do fuso muscular.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Um **arco reflexo simples**, como o reflexo patelar, é um exemplo da função dos fusos musculares. Uma leve pancada no tendão patelar causa um esticamento repentino do músculo (e dos fusos musculares). As terminações nervosas primárias e secundárias são estimuladas, transmitindo o estímulo para os neurônios da medula espinhal, o que resulta na contração muscular.

Fusos Neurotendinosos

Os fusos neurotendinosos monitoram a intensidade da contração muscular.

Os **fusos neurotendinosos** são estruturas cilíndricas com cerca de 1 mm de comprimento e 0,1 mm de diâmetro. Eles se localizam na junção do músculo com seu tendão e estão posicionados paralelamente ao longo das fibras musculares. Os fusos neurotendinosos são compostos por **fibras de colágeno onduladas** e pela continuação de um único **axônio do tipo Ib**, amielínico, que se ramifica em terminações nervosas livres nos interstícios entre as fibras de colágeno. Quando o músculo se contrai, ele exerce forças de tensão sobre as **fibras de colágeno endireitando-as** e, conseqüentemente, comprimindo e disparando as terminações nervosas entrelaçadas. A velocidade de disparo está diretamente relacionada à intensidade da tensão aplicada sobre o tendão.

Quando um músculo tem uma contração muito forte, ele pode gerar uma força muito intensa. A fim de proteger o músculo, osso e tendão, **órgãos neurotendinosos** dão uma retroalimentação inibitória para o neurônio motor do nervo, o que resulta no relaxamento do tendão do músculo em contração. Desta maneira, os órgãos neurotendinosos monitoram a força da contração do músculo, enquanto os fusos musculares monitoram o esticamento do músculo em que estão localizados. Estes dois órgãos sensitivos agem de modo coordenado a fim de fazer a integração dos sistemas reflexos espinhais.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A capacidade de uma pessoa de tocar seu nariz no escuro absoluto é dada pela atividade de integração dos fusos musculares e, possivelmente, dos fusos **neurotendinosos**. Estas estruturas fornecem não somente a informação sobre a intensidade da tensão aplicada sobre o músculo e o tendão, mas também fornecem ao cerebelo e ao córtex cerebral informação sobre a posição do corpo no espaço tridimensional.

MÚSCULO CARDÍACO

O músculo cardíaco é um músculo estriado involuntário limitado ao coração e às partes proximais das veias pulmonares.

O **músculo cardíaco (músculo do coração)**, outra forma de músculo estriado, somente é encontrado no coração e nas veias pulmonares, no local em que elas se juntam ao coração. O músculo cardíaco origina-se de uma massa de mesênquima esplâncnico estritamente definida, o **manto mioepicárdico**, cujas células dão origem ao **epicárdio** e ao **miocárdio**.

O miocárdio adulto é constituído por uma rede de células musculares cardíacas ramificadas e anastomosadas dispostas em camadas (**lâminas**). Estas lâminas estão separadas umas das outras por delicadas lâminas de tecido conjuntivo, que contêm vasos sanguíneos, nervos e o sistema de condução do coração. Capilares derivados destes ramos vasculares invadem o tecido conjuntivo intercelular e formam uma rica e densa rede de leitos capilares envolvendo cada célula muscular cardíaca.

O músculo cardíaco difere dos músculos **esquelético** e **liso** por possuir um **ritmo intrínseco**, assim como a capacidade de **contração espontânea**. Um sistema de células musculares cardíacas modificadas adaptou-se para assegurar a coordenação de suas ações **contráteis**. Este sistema especializado e a inervação associada do sistema nervoso autônomo são discutidos no Cap. 11.

Células Musculares Cardíacas

Apesar de o comprimento em repouso das células musculares cardíacas individuais variar, elas têm, em média, 15 μ m de diâmetro e 80 μ m de comprimento. Todas as células possuem um único núcleo grande, oval, central, apesar de ocasionalmente dois núcleos estarem presentes (Figs. 8.16 a 8.18).

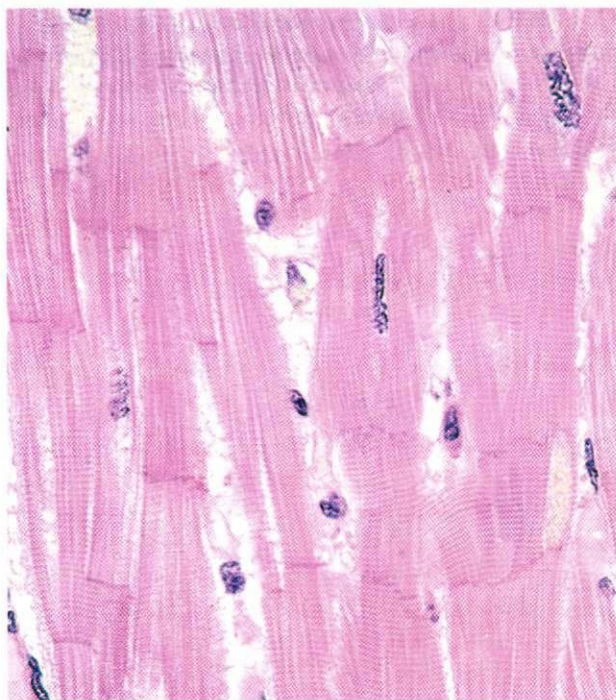


Fig. 8.16 Fotomicrografia de um corte longitudinal de músculo cardíaco (540X).

Discos Intercalares

As células musculares cardíacas formam junções, ponta a ponta, altamente especializadas, denominadas **discos intercalares** (Figs. 8.19 a 8.21; ver Fig. 8.16). As membranas celulares envolvidas nestas junções aproximam-nas uma da outra,

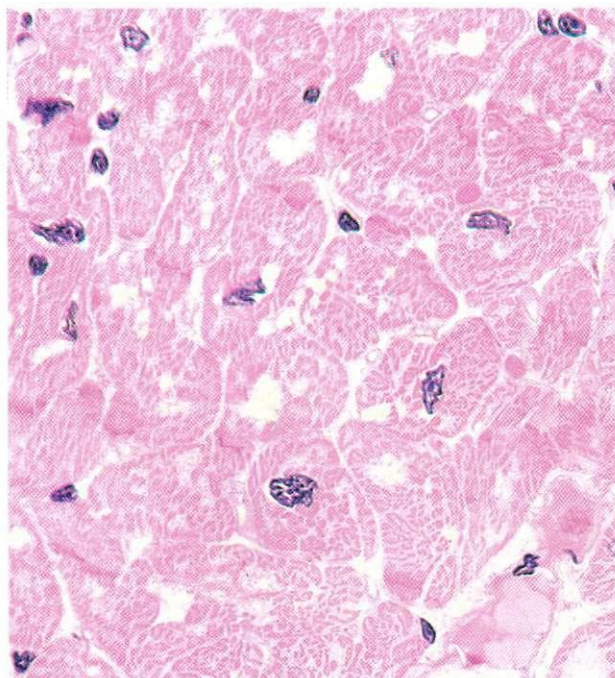


Fig. 8.17 Fotomicrografia de um corte transversal de músculo cardíaco (540X).

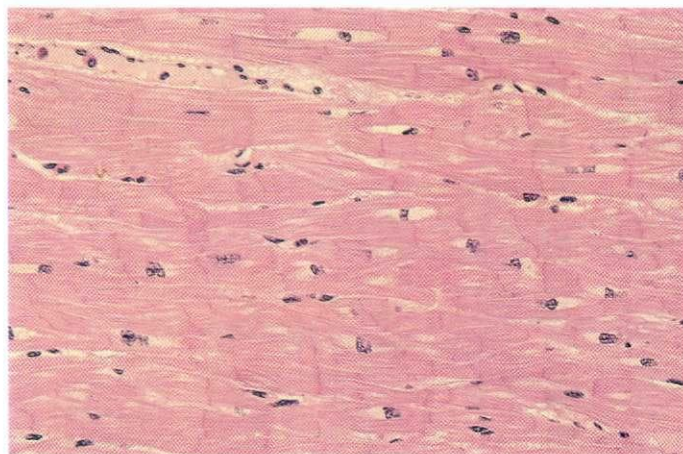


Fig. 8.18 Corte longitudinal de células musculares cardíacas mostrando seus padrões ramificados característicos (270X).

deste modo na maioria das áreas, elas estão separadas por um espaço menor que 15 a 20 nm.

Os discos intercalares têm **partes transversais**, ricas em **zônulas de aderência** e **desmossomos**, assim como **partes laterais**, ricas em **junções comunicantes** (ver Figs. 8.19 e 8.21). No lado citoplasmático do sarcolema dos discos intercalares, **miofílagos delgados** prendem-se às **zônulas de aderência**. Os discos intercalares são, portanto, análogos aos discos Z. **Junções comunicantes**, que funcionam possibilitando o rápido fluxo de informação de uma célula para a seguinte, também se formam em regiões nas quais células colocadas lado a lado entram em contato íntimo umas COM as outras.

Organelas

O fluido extracelular é a fonte primária de cálcio para a contração do músculo cardíaco.

As estrias das fibras musculares cardíacas são idênticas às do músculo esquelético, incluindo bandas **I** e **A**, que se alternam. Cada sarcômero possui a mesma subestrutura que sua contraparte do músculo esquelético; por isso, o modo e o mecanismo das contrações são virtualmente idênticos nos dois tipos de músculo estriado. Entretanto, devem-se notar várias diferenças importantes; estas estão no retículo sarcoplasmático, na disposição dos **túbulos T**, no suprimento de Ca^{2+} do músculo cardíaco, nos canais iônicos do plasmalema e na duração do potencial de ação.

O retículo sarcoplasmático do músculo cardíaco não forma **cisternas terminais** e não é tão desenvolvido quanto no músculo esquelético; em vez disso, pequenas terminações de retículo sarcoplasmático aproximam-se dos **túbulos T**. Normalmente, estas estruturas não formam uma **tríade**, como no músculo esquelético; mas usualmente a associação está limitada a dois parceiros, que formam uma **díade**. Diferentemente do músculo esquelético, no qual as tríades localizam-se nas interfaces **A-I**, as díades das células musculares cardíacas localizam-se na vizinhança da linha Z. Os **túbulos T** das células musculares cardíacas têm quase duas vezes e meia o diâmetro dos **túbulos T** do músculo esquelético e estão revestidos por uma **lâmina externa**.

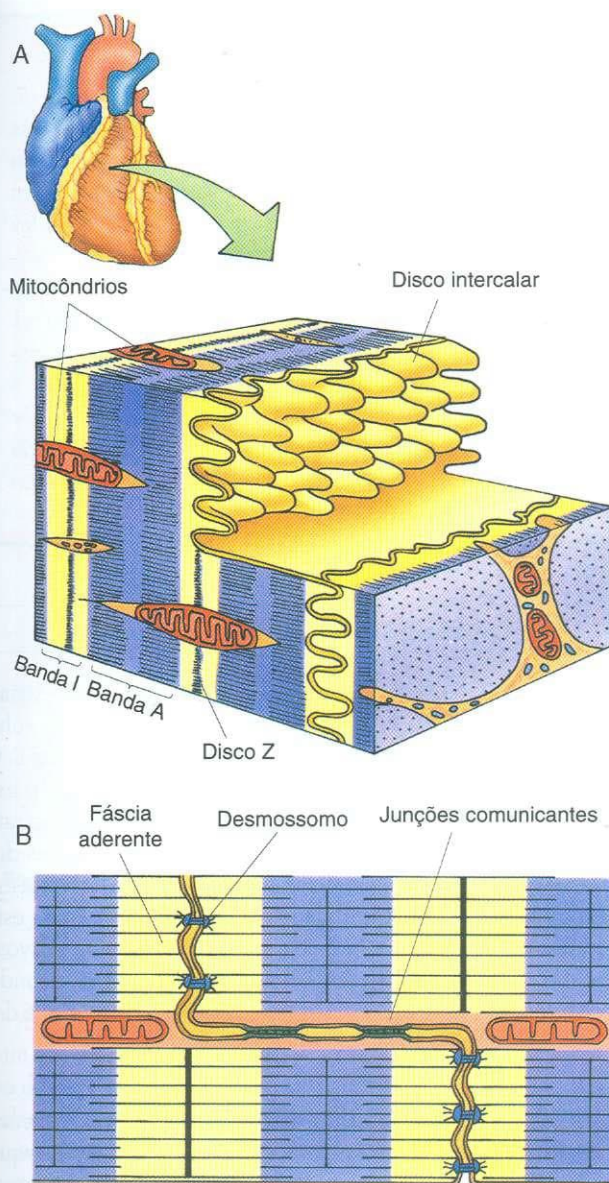


Fig. 8.19 Diagrama esquemático do músculo cardíaco. A, Vista tridimensional do disco intercalar. B, Vista bidimensional do disco intercalar mostrando as junções de aderência e comunicantes.

Como o retículo sarcoplasmático é relativamente escasso, ele não pode armazenar uma quantidade suficiente de cálcio para efetuar uma contração forte; por isso, há disponibilidade de fontes adicionais de cálcio. Como os túbulos T se abrem no espaço extracelular e têm um calibre relativamente grande, o cálcio extracelular flui através dos túbulos T e penetra nas células musculares cardíacas no momento da despolarização. Além disso, o revestimento da lâmina externa dos túbulos T, dotado de cargas negativas, armazena cálcio para a liberação instantânea. Um método adicional pelo qual o cálcio pode penetrar nas células musculares cardíacas é através de grandes canais de cálcio-sódio descritos adiante.

O potencial de ação da célula muscular esquelética é alcançado por meio de abundantes **canais rápidos de sódio**, que se abrem e fecham em alguns décimos de milésimos de segundo, levando à geração de potenciais de ação muito rápidos. Além dos



Fig. 8.20 Micrografia eletrônica de um disco intercalar do coração de um novilho (29.622X). Is, espaço intercelular; M, linha M; Mi, mitocôndrio; Ri, ribossomos; Tu, retículo sarcoplasmático. 2 e 3 indicam as duas células, cada uma situada de um lado do disco intercalar. (De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

canais rápidos de sódio, as membranas das células musculares cardíacas possuem **canais de cálcio-sódio (canais lentos de sódio)**. Apesar de estes canais serem, inicialmente, lentos para se abrirem, eles permanecem abertos durante um período de tempo considerável (vários décimos de segundo). Durante este período, um número muito grande de íons sódio e cálcio penetra no citoplasma da célula muscular cardíaca aumentando, desta maneira,



Fig. 8.21 Disco intercalar do átrio do coração de camundongo (57.810X). A seta aponta para junções comunicantes. (De Forbes MS, Sperelakis N: Intercalated disks of mammalian heart: A review of structure and function. Tissue Cell 17:605, 1985.)

ra, a concentração do íon cálcio fornecido pelos túbulos T e pelo retículo sarcoplasmático. Uma diferença adicional entre as células musculares esqueléticas e cardíacas nos movimentos de íons é o fato de os íons potássio poderem sair das células musculares esqueléticas de um modo extremamente rápido, desta maneira restabelecendo o potencial de repouso da membrana; nas células musculares cardíacas, a saída dos íons potássio é retardada contribuindo, assim, para o potencial de ação prolongado.

Diferenças Adicionais entre as Células Musculares Cardíacas e Esqueléticas

Quase metade do volume da célula muscular cardíaca é ocupado por mitocôndrios, demonstrando seu grande consumo de energia. O glicogênio, em certa extensão, mas principalmente triglicerídios (~60% durante o ritmo basal) constituem o suprimento de energia do coração. Como é alta a exigência de oxigênio das células musculares cardíacas, elas contêm um abundante suprimento de mioglobina.

As células musculares do átrio são algo menores do que as dos ventrículos. Estas células também acumulam grânulos (especialmente as do átrio direito) contendo o **peptídio natriurético atrial**, uma substância que funciona abaixando a pressão do sangue (Fig. 8.22). Este peptídio age diminuindo a capacidade dos túbulos renais de **reabsorver** (conservar) sódio e água.

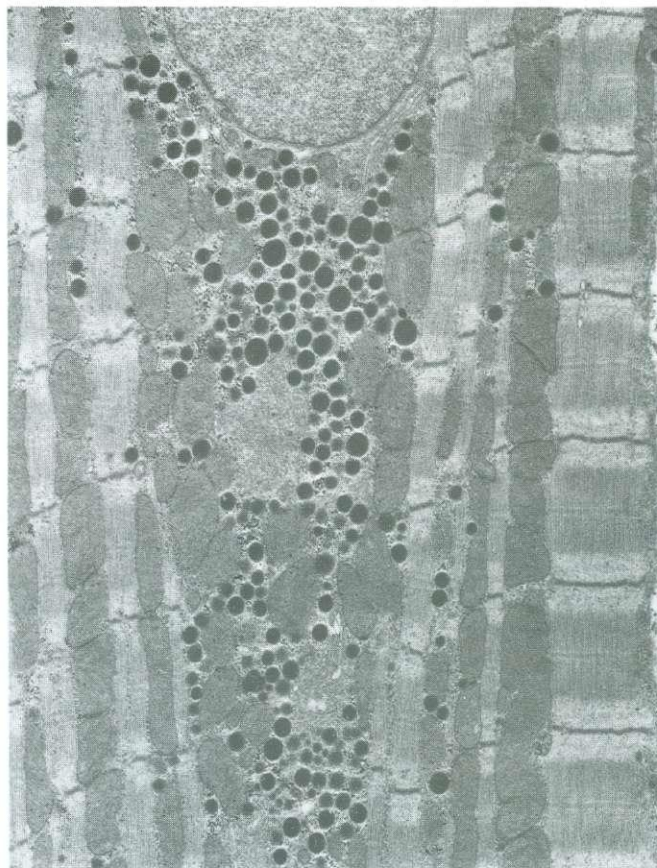


Fig. 8.22 Micrografia eletrônica de uma célula do músculo atrial de rato (14.174X). Observar os grânulos de secreção contendo o peptídio natriurético atrial. (Cortesia do Dr. Stephen C. Pang.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Na **hipertrofia cardíaca** não há aumento do número de fibras miocárdicas; mas as células musculares cardíacas tornam-se mais longas e com diâmetro maior. Lesão do coração não causa regeneração do tecido muscular; em vez disso, as células musculares mortas são substituídas por tecido conjuntivo fibroso.

A falta de Ca^{2+} no compartimento extracelular resulta na parada das contrações do músculo cardíaco em 1 minuto, enquanto as fibras musculares esqueléticas podem continuar a contrair-se durante várias horas.

Apesar de uma pequena quantidade de energia poder ser produzida pelo metabolismo anaeróbico (até 10% durante **hipóxia**), condições totalmente **anaeróbicas** não conseguem manter a contração ventricular.

MÚSCULO LISO

As células do terceiro tipo de músculo não possuem estrias; por isso são denominadas **músculo liso**. Além disso, as células musculares lisas não possuem um sistema de túbulos T. O músculo liso é encontrado nas paredes de vísceras ocas (p.ex., trato gastrointestinal, algumas do trato reprodutivo, e trato urinário), nas paredes de vasos sanguíneos, nos grandes dutos de glândulas compostas, nas passagens respiratórias e em pequenos feixes na derme da pele. O músculo liso não está sob controle voluntário; ele é regulado pelo sistema nervoso autônomo, por hormônios (como a bradicinina) e em condições fisiológicas **locais**. Por isso, o músculo liso também é denominado **músculo involuntário**.

Há dois tipos de músculo liso:

- 1 As células do **músculo liso multiunidades** podem contrair-se independentemente umas das outras, porque cada célula muscular tem seu próprio suprimento nervoso.
- 2 As membranas celulares do **músculo liso unitário (unidade única, vascular)** formam junções comunicantes com as de células musculares lisas contíguas, e as fibras nervosas formam sinapses com somente algumas das fibras nervosas. Assim, as células do músculo liso unitário não podem contrair-se independentemente uma da outra.

Além de suas funções **contráteis**, alguns músculos lisos são capazes de efetuar **síntese protéica** exógena. Entre as substâncias fabricadas pelas células musculares lisas para utilização extracelular estão colágeno, elastina, glicosaminoglicanos e fatores de crescimento.

Microscopia Óptica das Fibras Musculares Lisas

A **microscopia óptica** mostra que as fibras musculares lisas são células curtas, fusiformes, com um núcleo central.

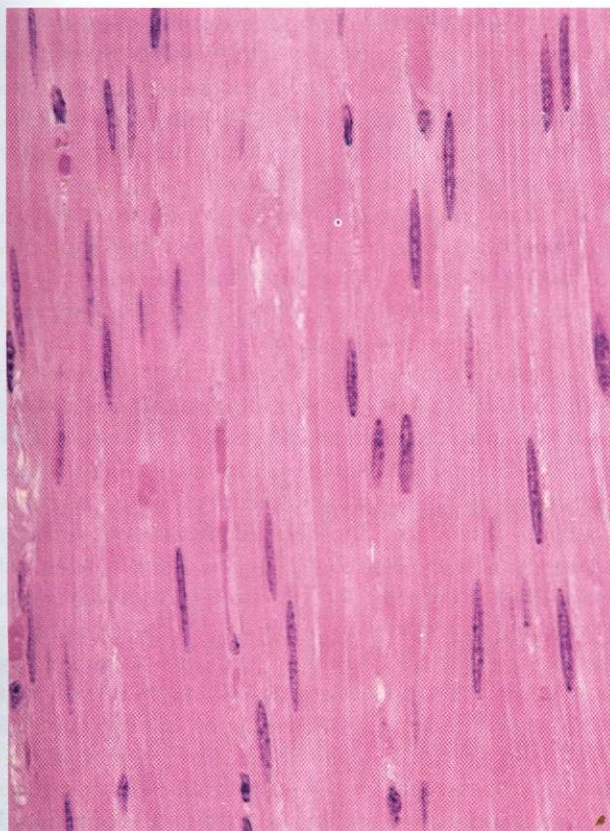


Fig. 8.23 Fotomicrografia de corte longitudinal de músculo liso (540X).

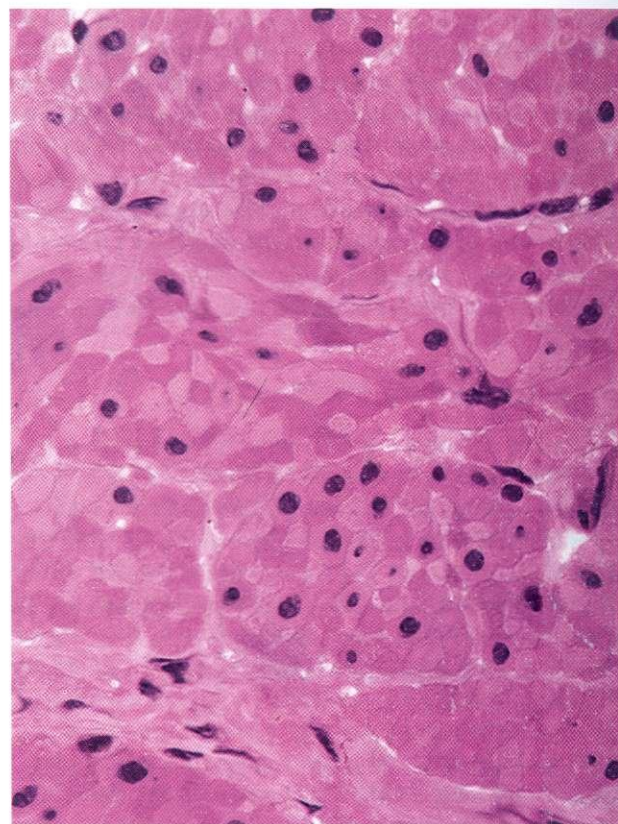


Fig. 8.24 Fotomicrografia de corte transversal de músculo liso (540X).

As fibras musculares lisas são células **fusiformes**, alongadas, com um comprimento médio de cerca de 0,2 mm e um diâmetro de 5 a 6 μm . Ambas as extremidades destas células são afiladas e a porção central contém um núcleo oval com dois ou mais nucléolos (Figs. 8.23 e 8.24; ver Fig. 8.2). Durante o encurtamento do músculo, o núcleo assume um "aspecto característico de saca-rolhas", em consequência da maneira pela qual o músculo liso se contrai (Fig. 8.25).

Cada célula muscular lisa está envolvida por uma **lâmina externa**, que, invariavelmente, separa o sarcolema das células musculares contíguas (Fig. 8.26). Incluídas dentro da lâmina externa, há numerosas **fibras reticulares**, que parecem envolver células musculares lisas individuais e funcionam capturando a força da contração.

Quando corado com hematoxilina e eosina, o citoplasma das fibras musculares lisas não apresenta nada de extraordinário; entretanto, a coloração com hematoxilina **férica** mostra a presença de **corpos densos** aderidos ao lado citoplasmático da membrana celular. Além dos corpos densos, **estrias delgadas e longitudinais** podem ser evidentes no sarcoplasma das células musculares lisas representando associações de **miofilamentos** em grumos.

Usualmente, as células musculares lisas formam lâminas de espessura variada, apesar de estas células também poderem ocorrer como células individuais. Quando formam lâminas, as células se dispõem de modo a formar uma rede contínua na qual suas extremidades afiladas se encaixam quase precisamente nos

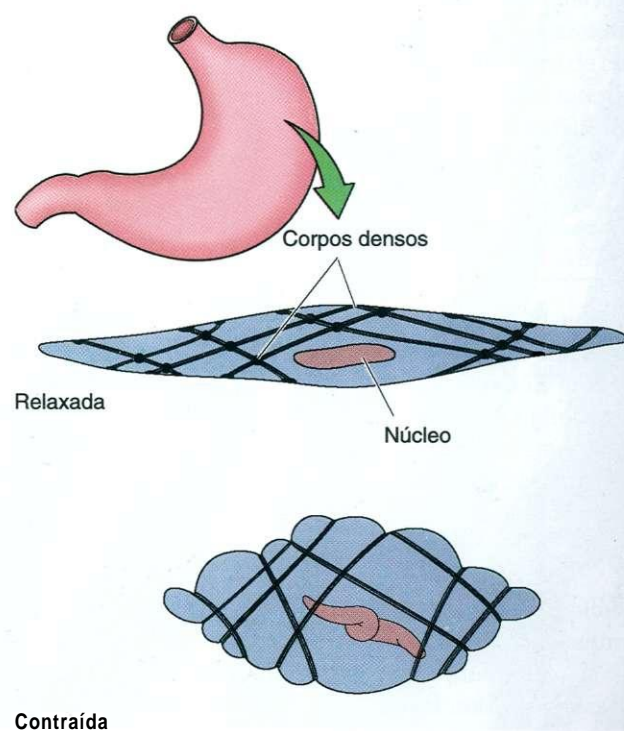


Fig. 8.25 Diagrama esquemático de uma célula muscular lisa relaxada e de uma célula muscular lisa contraída.

espaços existentes entre as porções expandidas das células lisas vizinhas (ver Fig. 8.2). Em corte transversal, podem-se observar os contornos de vários diâmetros, alguns contendo núcleos, outros não (ver Fig. 8.24). Cortes transversais sem núcleos representam as extremidades afiladas das células musculares lisas entremeadas com outras fibras musculares lisas.

Freqüentemente, as lâminas de células musculares lisas estão dispostas em duas camadas perpendiculares uma em relação à outra, como nos sistemas digestivo e urinário. Esta disposição torna possíveis as ondas de peristaltismo.

Ultra-estrutura do Músculo Liso

Ocitoplasma perinuclear das células musculares lisas, especialmente das regiões adjacentes aos dois pólos do núcleo, contém numerosos mitocôndrios, aparelho de Golgi, retículo endoplasmático granular (REG), retículo endoplasmático liso (REL) e inclusões como glicogênio (ver Fig. 8.26). Adicionalmente, existe um extenso conjunto de **filamentos finos** (7 nm) e **filamentos grossos** (15 nm) entrelaçados. Os filamentos finos são compostos por actina (com sua **tropomiosina** associada, mas com a notável ausência de **troponina**). Os filamentos grossos são compostos por **miosina**.

Os miofilamentos do músculo liso não estão dispostos do modo **paracristalino** do músculo estriado, e a organização dos filamentos grossos também é diferente. Em vez disso, as moléculas de miosina estão alinhadas de modo que as **cabeças da meromiosina pesada** (S_1) projetam-se dos filamentos grossos

em toda a extensão do filamento, enquanto as duas extremidades não possuem meromiosina pesada. A porção média do filamento, ao contrário do músculo estriado, também possui meromiosina pesada, o que leva à disponibilidade de área da superfície maior para a interação da actina com a miosina e torna possível **contrações de longa duração**.

A lei do tudo ou nada da contração do músculo estriado não se aplica ao músculo liso. Toda a célula, ou somente uma parte desta, pode contrair-se em um dado instante, apesar de, provavelmente, o método de contração seguir a teoria da contração do deslizamento do filamento.

As forças da contração são capturadas, **intracelularmente**, por um sistema adicional de filamentos intermediários, constituídos por **vimentina** e **desmina** no músculo liso unitário, e **desmina** (somente) no músculo liso multiunidade. Estes filamentos intermediários, assim como os filamentos finos, se inserem nos **corpos densos**, formados por **actinina a** e por outras proteínas associadas ao disco Z. Os corpos densos podem estar localizados no citoplasma, ou estar associados ao lado citoplasmático do sarcolema do músculo liso. Acredita-se que sua função se assemelhe à dos discos Z. A força da contração é transmitida, através da associação de miofilamentos com corpos densos, para os filamentos intermediários, que agem torcendo e encurtando a célula ao longo de seu eixo longitudinal.

Logo abaixo da membrana celular ficam estruturas que podem estar associadas ao retículo sarcoplasmático, escasso, denominadas **cavéolas** (**vesículas do sarcolema**). Estas vesículas agem como os túbulos T dos músculos esquelético e cardíaco, funcionando na liberação e sequestro de íons cálcio.

Controle da Contração do Músculo Liso

Apesar de a regulação da contração do músculo liso depender de Ca^{2+} , o mecanismo de controle é diferente do encontrado no músculo estriado, pois os filamentos finos do músculo liso não possuem troponina. Além disso, as moléculas de miosina assumem uma configuração diferente, pois o sítio de ligação de actina está mascarado por metade de meromiosina leve (Fig. 8.27), e também porque as cadeias leves são diferentes das do músculo estriado.

A contração das fibras musculares lisas se dá da seguinte maneira:

- 1 Íons cálcio, liberados das cavéolas, ligam-se à **calmodulina** (uma proteína reguladora ubíqua nos organismos vivos), alterando, desta maneira, sua conformação. Então, o complexo Ca^{2+} -calmodulina ativa a **quinase da cadeia leve da miosina**.
- 2 A quinase da cadeia leve da miosina **fosforila** uma das cadeias leves da miosina, denominada **cadeia reguladora**, tornando possível o desdobramento da metade leve da meromiosina, formando a molécula típica da miosina em "taco de golfe" (ver Fig. 8.27).
- 3 A cadeia leve **fosforilada** desmascara o sítio de ligação da actina da miosina tornando possível a interação entre a actina e o subfragmento S_1 da miosina, o que resulta em contração.

Uma vez que tanto a fosforilação quanto a **ligação-desligamento** das pontes transversais da miosina ocorrem lentamente, o

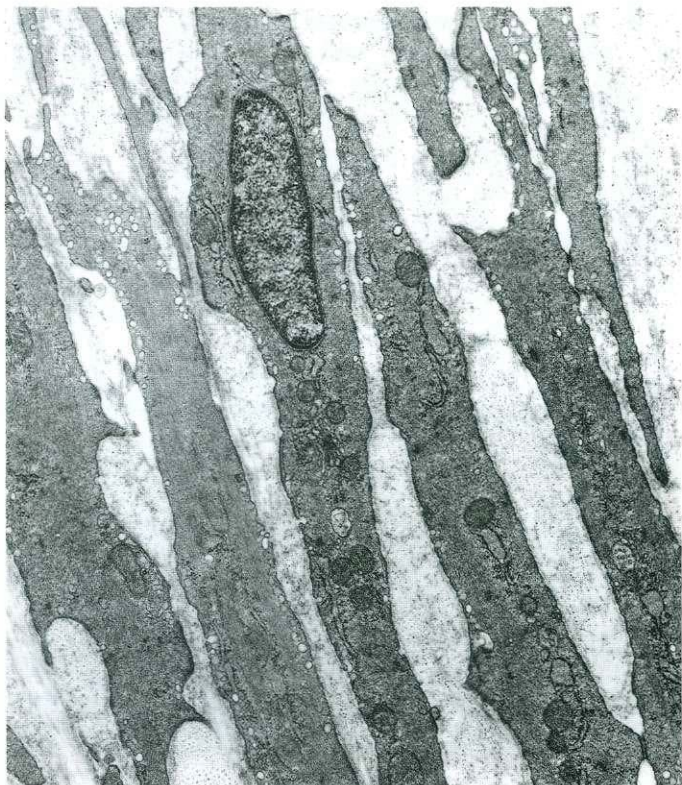


Fig. 8.26 Micrografia eletrônica de células musculares lisas. (Cortesia do Dr. J. Strum.)

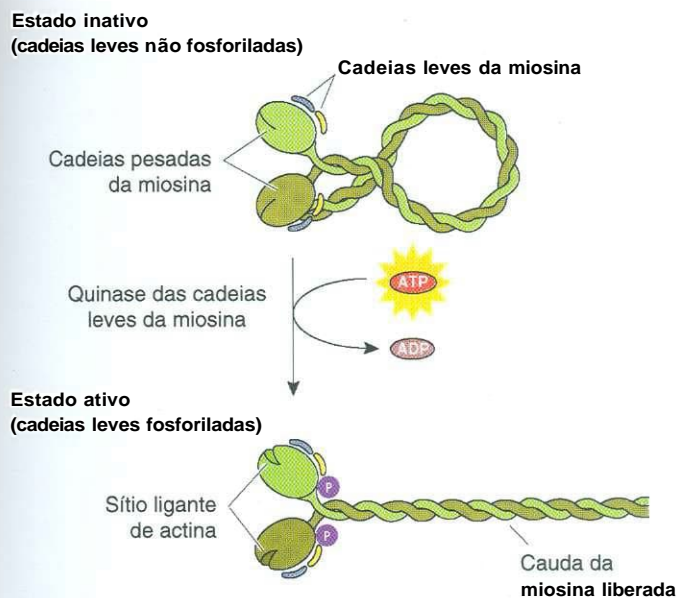


Fig. 8.27 Diagrama esquemático da ativação de uma molécula de miosina de músculo liso. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P, fosfato ligado à cadeia leve da miosina. (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al.: Molecular Biology of the Cell. New York, Garland Publishing, 1994. Reproduzido com permissão de Taylor & Francis, Inc./Routledge, Inc., <http://www.routledge-ny.com>.)

processo da contração do músculo liso leva mais tempo do que a contração do músculo esquelético e cardíaco. É interessante o fato de que a hidrólise do ATP também ocorre muito mais lentamente e as cabeças da miosina permanecem ligadas aos filamentos finos por um tempo muito mais longo no músculo liso do que no músculo estriado. Assim, a contração do músculo liso não somente é *prolongada*, mas também requer menos *energia*.

A diminuição do nível do cálcio sarcoplasmático leva à dissociação do **complexo calmodulina-cálcio**, causando a **inativação** da quinase da cadeia leve da miosina. A **desfosforilação** subsequente da cadeia leve da miosina, catalisada pela enzima **miosina fosfatase**, leva ao **mascaramento** do sítio de ligação da actina da miosina e ao **relaxamento** subsequente do músculo.

Inervação do Músculo Liso

As junções neuromusculares do músculo liso não são organizadas de modo tão específico como as do músculo esquelético. As sinapses podem variar de 15 a 100 nm de largura. O componente nervoso da sinapse é do tipo **en passant**, que ocorre como intumescimentos axonais e contém **vesículas sinápticas**, armazenadoras de **noradrenalina**, na inervação simpática, ou de **acetilcolina**, na inervação parassimpática.

Em alguns casos, todas as células musculares lisas recebem inervação individual, como na íris e no vaso deferente. Como já foi mostrado, o músculo liso, **inervado** desta maneira, é denominado **multiunidade**.

Outras células musculares lisas, como as do trato gastrointestinal e do útero, não possuem inervação individual; ao contrário, somente algumas células musculares são equipadas com junções neuromusculares. Como já foi indicado anteriormente, a transmissão do impulso nestes músculos, denominados **unitários**

(**unidade única** ou **músculo liso visceral**), ocorre através de **nexus** (junções comunicantes) formadas entre células musculares lisas **vizinhas**. O músculo liso visceral também pode ser regulado por fatores **humorais** ou **microambientais**, como a **oxitocina** no útero, ou o esticamento das **fibras** musculares do intestino.

Ainda outros músculos lisos do corpo são do tipo **intermediário**, no qual uma certa porcentagem (de 30% a 60%) das células recebe uma inervação individual.

O Quadro 8.3 resume as semelhanças e as diferenças entre os músculos esquelético, cardíaco e liso.

REGENERAÇÃO DOS MÚSCULOS

Apesar de as células do **músculo esquelético** não terem a capacidade para desenvolver atividade mitótica, este tecido pode regenerar-se por causa da presença de células satélites. Estas células podem apresentar atividade mitótica levando à **hiperplasia**, subsequente a uma lesão do músculo. Em certas condições, como "aumento da massa muscular", as células satélites podem fundir-se **com** as células musculares existentes aumentando a massa muscular durante a **hipertrofia** do músculo esquelético.

O **músculo cardíaco** é incapaz de regenerar-se. Após lesão, como em um **infarto** do miocárdio, **fibroblastos** invadem a região lesada, passam por divisões celulares e formam tecido conjuntivo fibroso (tecido cicatricial) para reparar a lesão.

As **células musculares lisas** retêm sua capacidade mitótica para formar mais células musculares lisas. Esta capacidade é especialmente evidente no útero grávido, no qual a parede muscular torna-se mais espessa pela hipertrofia de células individuais e pela **hiperplasia** derivada da atividade mitótica das células musculares lisas. Pequenos defeitos, subsequentes a uma lesão, podem resultar na formação de novas células musculares lisas. Estas novas células podem provir da atividade mitótica de células musculares lisas existentes, como nos tratos gastrointestinal e urinário, ou da diferenciação de **pericitos**, relativamente **indiferenciados**, que acompanham alguns vasos sanguíneos.

CÉLULAS MIOEPITELIAIS E MIOFIBROBLASTOS

Algumas células associadas a unidades secretoras glandulares possuem a capacidade de se contrair. Estas **células mioepiteliais** são modificadas para auxiliar o lançamento dos produtos de secreção nos dutos da glândula. As células **mioepiteliais** são achatadas e possuem longos prolongamentos, que envolvem as unidades glandulares (ver Cap. 5, Figs. 5.23 e 5.24). As células mioepiteliais contêm actina e miosina. O mecanismo e o controle da contração das células mioepiteliais assemelham-se, mas não são idênticos, aos do músculo liso.

Nas glândulas **mamárias** em lactação, células mioepiteliais contraem-se após liberação de **oxitocina**; na **glândula lacrimal**, elas se contraem por causa da ação da **acetilcolina**.

Os **miofibroblastos** assemelham-se a fibroblastos, mas têm abundância de actina e miosina. Eles podem contrair-se e são especialmente importantes na contração das feridas e na erupção dos dentes.

QUADRO 8.3 Comparação entre os Três Tipos de Músculo

CARACTERÍSTICA	MÚSCULO ESQUELÉTICO	MÚSCULO CARDÍACO	MÚSCULO LISO
Sarcômeros	Sim	Sim	Não
Núcleos	Multinucleado; localização periférica	Um (ou dois); localização central	Um; localização central
Retículo sarcoplasmático	Bem desenvolvido com cisternas terminais	Mal definido; alguns terminais pequenos	Pouco retículo endoplasmático liso (mas não envolvido no armazenamento de cálcio)
Túbulos T	Sim; pequenos, participam da formação das tríades	Sim; grandes, participam da formação das díades	Não
Junções celulares	Não	Discos intercalares	Nexus (junções comunicantes)
Contração	Voluntária; "tudo ou nada"	Involuntária; rítmica e espontânea	Involuntária; lenta e vigorosa; não é "tudo ou nada"
Controle de cálcio	Calsequestrina nas cisternas terminais	Cálcio de fontes extracelulares	Cavéolas
Ligação de cálcio	Troponina C	Troponina C	Calmodulina
Regeneração	Sim, através das células satélites	Não	Sim
Mitose	Não	Não	Sim
Fibras nervosas	Somáticas motoras	Autônomas	Autônomas
Tecido conjuntivo	Epimísio, perimísio e endomísio	Bainhas de tecido conjuntivo e endomísio	Bainhas de tecido conjuntivo e endomísio
Características distintas	Longas; cilíndricas; muitos núcleos periféricos	Células ramificadas; discos intercalares; um núcleo	Células fusiformes sem estrias; um núcleo

Tecido Nervoso

O tecido nervoso, constituído por talvez até um trilhão de neurônios COM um número imenso de interconexões, forma o complexo sistema de comunicação neuronal do corpo. Alguns neurônios têm **receptores**, terminações complexas especializadas para a recepção de diferentes tipos de estímulos (p.ex., mecânicos, químicos, térmicos) e transdução em impulsos nervosos capazes de serem conduzidos para centros nervosos. A seguir, estes impulsos são transferidos para outros neurônios nos quais são processados e transmitidos para centros mais altos em que ocorre a percepção de sensações ou é dado início a respostas motoras.

A fim de realizar estas funções, o sistema nervoso está anatomicamente organizado no **sistema nervoso central (SNC)**, que compreende o encéfalo e a medula espinhal, e no **sistema nervoso periférico (SNP)**. O SNP, localizado fora do SNC, inclui os nervos cranianos, que nascem no encéfalo; os nervos espinhais, que nascem na medula espinhal; e os gânglios associados a eles.

Funcionalmente, o SNP está dividido em um **componente sensitivo (aférente)**, que recebe e transmite impulsos para o SNC, onde são processados, e um **componente motor (eferente)**, que se origina no SNC e transmite impulsos para órgãos efetores espalhados pelo corpo. O componente motor está, por sua vez, subdividido em:

- 1 **Sistema somático**, no qual os impulsos originários do SNC são transmitidos diretamente para os músculos esqueléticos, por meio de um único neurônio.
- 2 **Sistema autônomo**, no qual os impulsos do SNC são primeiro transmitidos para um **gânglio** autônomo por meio de um neurônio; um segundo neurônio, originário do gânglio autônomo, transmite os impulsos para músculos lisos, músculo cardíaco, ou para glândulas.

Além dos neurônios, o tecido nervoso contém numerosas outras células, denominadas, coletivamente, **células da neurógli**a, que não recebem nem transmitem impulsos; em vez disso, estas células dão sustentação aos neurônios de várias maneiras.

DESENVOLVIMENTO DO TECIDO NERVOSO

O sistema nervoso origina-se do ectoderma do embrião em resposta a moléculas sinalizadoras provenientes da notocorda.

Ao formar-se no início da vida embrionária, a notocorda libera moléculas sinalizadoras que induzem o ectoderma sobrejacente a formar o **neuroepitélio**; este se espessa e forma a **placa neural**. As bordas desta placa continuam a espessar-se, formam pregas e formam o **sulco neural** cujas bordas continuam a crescer uma em direção da outra até se encontrarem e formarem, desta maneira, o **tubo neural**. A extremidade rostral (anterior) desta estrutura dá origem ao encéfalo; a parte restante (caudal) do tubo neural dá origem à medula espinhal. Além disso, originam-se do tubo neural a neuróglia, epêndima, neurônios e plexo coróide.

Uma pequena massa de células junto da borda lateral da placa neural, que não se incorpora ao tubo neural, forma as **células da crista neural**. No início de seu desenvolvimento, este grupo de células migra afastando-se do tubo neural. Chegando a seu destino, estas células formam muitas estruturas, inclusive as seguintes:

- A maioria dos componentes sensitivos do SNP
- Neurônios sensitivos dos gânglios sensitivos cranianos e espinhais (gânglios da raiz dorsal)
- Gânglios autônomos e neurônios autônomos pós-ganglionares, que se originam deles
- Grande parte do mesênquima da parte anterior da cabeça e do pescoço
- Melanócitos da pele e da mucosa oral
- Odontoblastos (células responsáveis pela produção da dentina)
- Células cromafins da medula adrenal
- Células da aracnóide e da pia-máter
- Células satélite dos gânglios periféricos
- Células de Schwann

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A organogênese anormal do SNC resulta em vários tipos de malformações congênitas. A **espinha bifida** é o fechamento defeituoso da coluna vertebral. Em casos graves, a medula espinhal e as meninges podem fazer protrusão através de áreas que não se fundiram. Na **espinha bifida anterior** há um fechamento defeituoso das vértebras. Os casos graves podem estar associados a um desenvolvimento defeituoso das vísceras do tórax e do abdômen.

Na **anencefalia** há um defeito do desenvolvimento do neuróporo anterior, que não se fecha, um encéfalo malformado e ausência da abóboda craniana. Usualmente, a anencefalia não é compatível com a vida.

A **epilepsia** pode resultar da migração anormal de células do córtex, o que impede a função interneuronal normal.

A **doença de Hirschsprung**, também denominada **megacólon congênito**, surge quando células da crista neural não invadem a parede do intestino. Esta parede não possui o **plexo de Auerbach**, uma parte do sistema parassimpático que inerva a extremidade distal do cólon. A ausência deste plexo causa dilatação e hipertrofia do cólon.

CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO

As células do sistema nervoso são classificadas em duas categorias, neurônios e neuróglia.

As células do sistema nervoso podem ser subdivididas em duas categorias:

Neurônios, responsáveis pelas funções de recepção, integração e motoras do sistema nervoso.

Células da neuróglia, responsáveis pela sustentação e proteção dos neurônios.

Neurônios

As células responsáveis pela recepção e transmissão dos impulsos nervosos de e para o SNC são os **neurônios**. Com um diâmetro variando de 5 a 150 μm , os neurônios estão tanto entre as menores como entre as maiores células do corpo.

Estrutura e Função dos Neurônios

Os neurônios são constituídos por corpo celular, dendritos e um axônio.

A maioria dos neurônios é constituída por três partes distintas: o **corpo celular**, **dendritos múltiplos**, e um **único axônio**. O **corpo celular** de um neurônio, também denominado **pericário**, ou **soma**, é a porção central da célula onde ficam o núcleo e o citoplasma perinuclear. Em geral, os neurônios do SNC são poligonais (Fig. 9.1), com superfícies côncavas

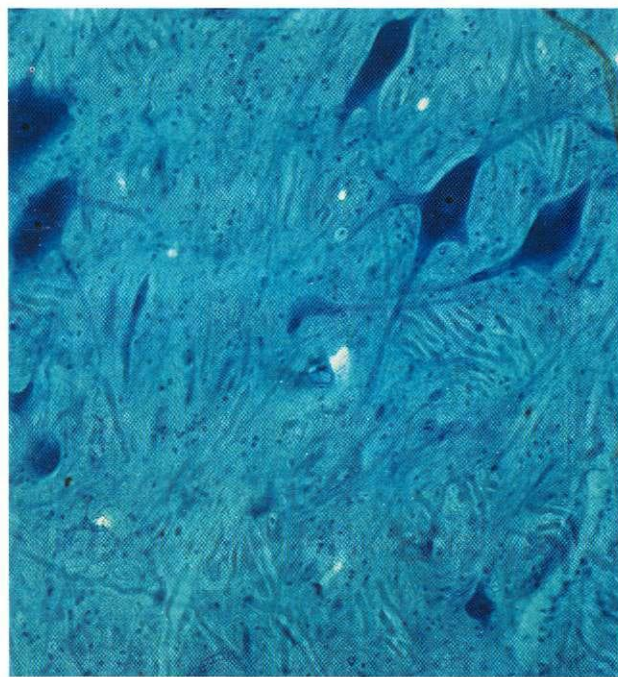


Fig. 9.1 Micrografia óptica da substância cinzenta da medula espinhal (270 \times). Observar os corpos celulares de neurônios multipolares e seus prolongamentos.

entre os muitos prolongamentos celulares, enquanto os neurônios do gânglio da raiz dorsal (um gânglio sensitivo do SNP) têm um corpo celular redondo do qual sai somente um prolongamento (Fig. 9.2). Os corpos celulares apresentam diferentes tamanhos e formas característicos de seu tipo e localização. Estas morfologias diferentes serão descritas adiante na discussão sobre as várias regiões do sistema nervoso.

Os **dendritos** projetam-se do corpo celular, e são prolongamentos especializados para a recepção de estímulos vindos de células sensitivas, axônios e de outros neurônios (Fig. 9.3). Com frequência, os dendritos são **multiramificados**. Eles são arborizados de modo a poderem receber estímulos múltiplos vindos, simultaneamente, de muitos outros neurônios. Os impulsos nervosos recebidos pelos dendritos são transmitidos para o soma.

Todos os neurônios possuem um único **axônio**, um prolongamento de diâmetro variável e com até 100 cm de comprimento que, em geral, apresenta dilatações denominadas **terminações do axônio**, em sua extremidade, ou perto dela. O axônio conduz impulsos do soma para outros neurônios, músculos ou glândulas, mas também pode receber estímulos de outros neurônios, que podem modificar seu comportamento. Do mesmo modo que os dendritos, o axônio se arboriza. Estas terminações axonais, também denominadas **bulbos terminais (botões terminais)**, aproximam-se de outras células formando **sinapses**, regiões nas quais os impulsos podem ser transmitidos de uma célula para outra.

Os neurônios podem ser classificados de acordo com sua forma e disposição de seus prolongamentos (Fig. 9.4). A prevalência e as localizações típicas dos vários tipos de neurônios são discutidos aqui.

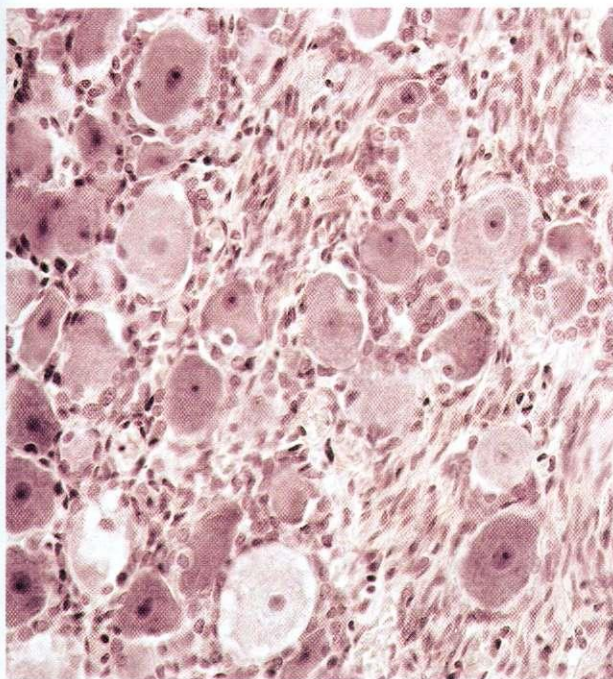


Fig. 9.2 Micrografia óptica de um gânglio sensitivo (270X). Observar os grandes corpos das células neuronais, cada um com um único nucléolo.

Corpo Celular do Neurônio (Soma, Pericário)

O corpo celular é a região do neurônio contendo o núcleo, grande e de coloração clara, e o citoplasma perinuclear.

O corpo celular é a região mais conspícua do neurônio, mas a maior parte do volume do citoplasma do neurônio está localizada nos prolongamentos, que se originam do corpo celular. O **núcleo** é grande, em geral de esférico a ovóide, e de localização central. Ele contém cromatina finamente dispersa indicando uma intensa atividade sintética, apesar de neurônios menores poderem possuir alguma heterocromatina condensada, inativa. Também é comum a presença de um nucléolo bem definido.

O **citoplasma** do corpo celular tem um retículo endoplasmático granular (REG) abundante com muitas cisternas dispostas em conjuntos paralelos, uma característica especialmente saliente nos grandes neurônios motores. Polirribossomos também estão dispersos por todo o citoplasma. Quando estas cisternas empilhadas do REG e os polirribossomos são corados com corantes básicos, eles aparecem como grumos de material basófilo denominados **corpúsculos de Nissl**, visíveis ao microscópio óptico. O REG também está presente na região dendrítica do neurônio, mas somente como curtas cisternas ramificadas dispersas. O REG está ausente do **cone de implantação**, a região do corpo celular da qual sai o axônio; entretanto, o retículo endoplasmático liso (REL) está presente no axônio.

Apesar de os corpúsculos de Nissl terem tamanho, forma e aparência característicos para cada tipo de neurônio, não foi observado nenhum padrão. Em geral, os neurônios pe-

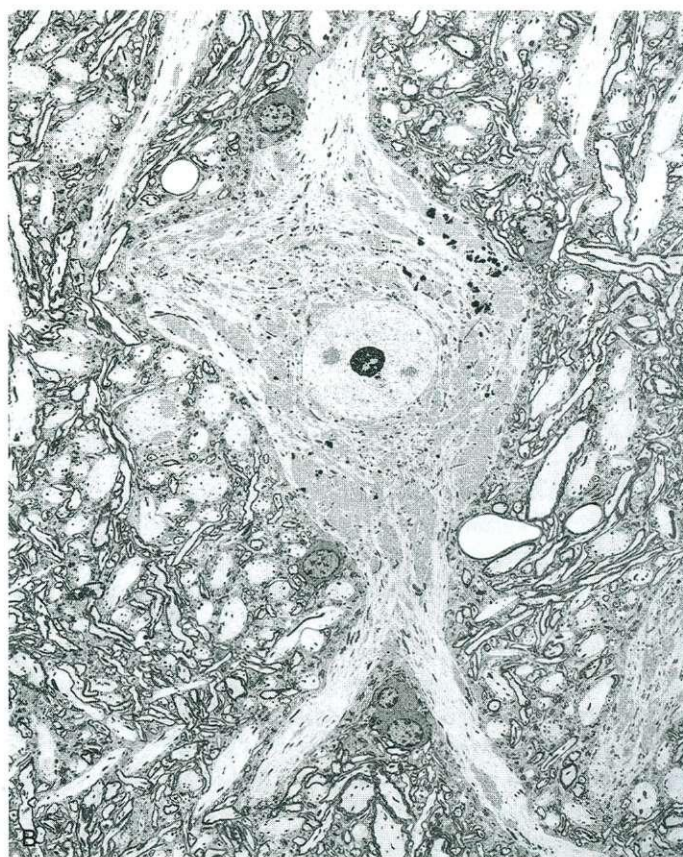
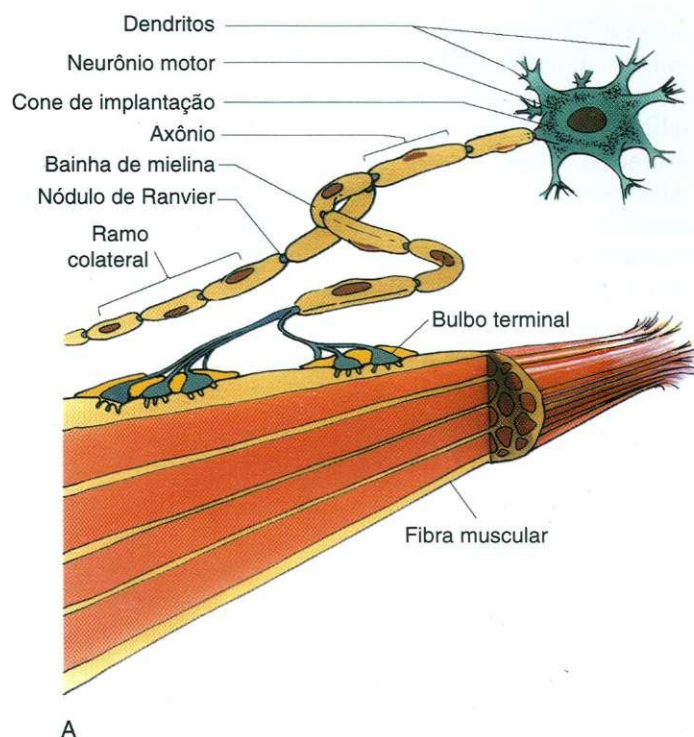


Fig. 9.3 Neurônio motor. A, Diagrama de um neurônio motor típico. B, Micrografia eletrônica de um neurônio do corno ventral com vários de seus dendritos (1.300X). (De Ling EA, Wen CY, Shieh JY, et al.: Neuroglial response to neuron injury: A study using intraneural injection of *Ricinus communis* agglutinin-60. J Anat 164:201-213, 1989. Reimpresso com permissão de Cambridge University Press.)

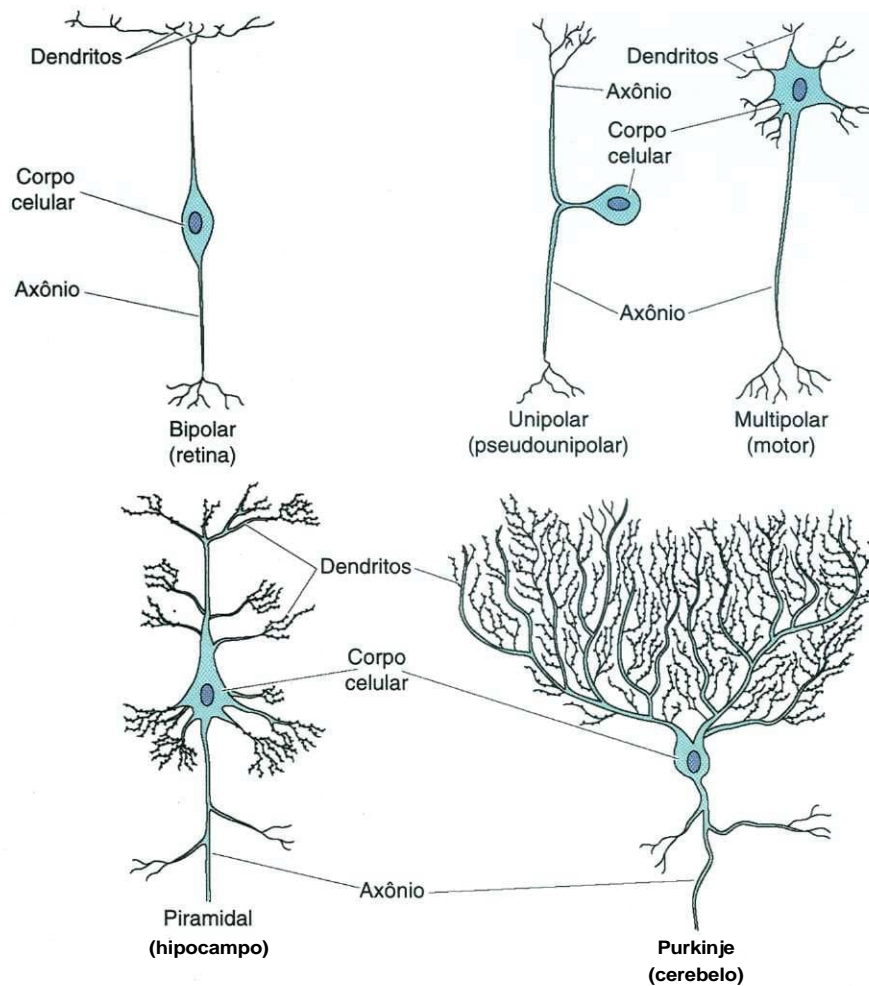


Fig. 9.4 Diagrama de vários tipos de neurônios.

quenos mostram pequenos corpúsculos granulares de Nissl, mas nem todos os grandes neurônios apresentam corpúsculos de Nissl maiores. Estas diferenças podem estar relacionadas a mudanças nas condições fisiológicas e patológicas do neurônio.

A maioria dos neurônios possui um abundante retículo endoplasmático agranular disperso por todo o corpo celular; este retículo estende-se para os dendritos e para o axônio formando **cisternas hipolemais**, imediatamente abaixo do plasmalema. Estas cisternas são contínuas com o REG do corpo celular e ondulam entre os corpúsculos de Nissl, ao se dirigirem para os dendritos e o axônio. Apesar de não se saber como elas funcionam, sabe-se que estas cisternas hipolemais sequestram cálcio e contêm proteínas. Estas cisternas podem servir de conduto para a distribuição de proteínas por toda a célula. Alguns autores propuseram a teoria de que vesículas de transporte e sinápticas brotam destas cisternas, mas ainda há muito o que esclarecer sobre este assunto.

Está presente um **complexo de Golgi** justanuclear proeminente, composto por várias cisternas intimamente associadas e com extremidades dilatadas, característica das células secretoras de proteínas. Também se acredita que o complexo

de Golgi seja responsável pelo empacotamento de substâncias neurotransmissoras, ou de enzimas essenciais para sua produção no axônio.

Numerosos **mitocôndrios** estão dispersos por todo o citoplasma do soma, dendritos e axônio, mas são mais abundantes nas terminações dos axônios. Em geral, os mitocôndrios dos neurônios são mais delgados do que os de outras células, e, ocasionalmente, suas cristas têm uma orientação longitudinal e não transversal. Foi demonstrado que os mitocôndrios neuronais estão em movimentação constante ao longo de microtúbulos do citoplasma.

A maioria dos neurônios do adulto apresenta somente um **centríolo** associado ao corpúsculo basal de um cílio; ele possui um arranjo 9 + 0 de microtúbulos (ver Cap. 2 sobre a estrutura dos microtúbulos). Como os neurônios não passam por divisão celular, acredita-se que seus centríolos sejam estruturas vestigiais.

INCLUSÕES

Inclusões localizadas nos corpos celulares dos neurônios incluem substâncias não vivas, como a melanina e os pigmentos de lipofuscina, assim como gotículas de lipídios.

Os **grânulos de melanina**, cuja cor varia de castanho-escuro a preto, são encontrados em algumas regiões do SNC (p.ex., principalmente na substância negra e no *locus ceruleus*, com menores quantidades no núcleo motor dorsal do vago e da medula espinhal) e nos gânglios simpáticos do SNP. A função destes grânulos nestes vários locais é desconhecida. Entretanto, a **diidroxifenilalanina** ou metildopa (DOPA), o precursor deste pigmento, também é o precursor dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina. Por isso, tem sido sugerido que a melanina pode se acumular como um subproduto da síntese destes neurotransmissores.

A **lipofuscina**, um grânulo pigmentar castanho-amarelado, de forma irregular, é mais comum no citoplasma de neurônios de adultos mais idosos e acredita-se seja um remanescente da atividade enzimática dos lisossomos. Os grânulos de lipofuscina aumentam com a idade e podem mesmo deslocar as organelas e o núcleo para um lado da célula, possivelmente afetando as funções celulares. É interessante observar que algumas células (p.ex., as células de Purkinje do córtex do cerebelo) não acumulam lipofuscina. Pigmentos contendo ferro também podem ser observados em alguns neurônios do SNC e podem se acumular com a idade.

Algumas vezes observam-se **gotículas de lipídios** no citoplasma de neurônios e podem ser o resultado de um metabolismo defeituoso, ou de reservas de energia. **Grânulos de secreção** estão presentes nas células neurosecretores; muitos deles contendo moléculas sinalizadoras.

COMPONENTES DO CITOESQUELETO. Quando preparados com impregnação pela prata para a visualização ao microscópio óptico, o citoesqueleto neuronal mostra a presença de **neurofibrilas** (com até 2 μm de diâmetro) percorrendo o citoplasma do soma e estendendo-se para os prolongamentos. Estudos com microscopia eletrônica mostram três estruturas filamentosas diferentes: **microtúbulos** (24 nm de di-

âmetro), **neurofilamentos** (filamentos intermediários com 10 nm de diâmetro) e **microfilamentos** (6 nm de diâmetro). As neurofibrilas observadas ao microscópio óptico possivelmente representam acúmulos de feixes de neurofilamentos, uma sugestão reforçada pelo fato de que os neurofilamentos são corados pelo nitrato de prata. Os microfilamentos (filamentos de actina) estão associados à membrana plasmática. Os microtúbulos dos neurônios são idênticos aos de outras células, exceto que a **proteína associada a microtúbulos** (MAP-2) é encontrada no citoplasma do corpo celular e dos dendritos, enquanto a MAP-3 somente está presente no axônio.

Dendritos

Os dendritos recebem estímulos de outras células nervosas.

Os dendritos são partes complexas da membrana plasmática receptora do neurônio. Entretanto, em alguns neurônios o corpo celular e a extremidade proximal do axônio também podem ter uma capacidade receptora. A maioria dos neurônios possui dendritos múltiplos, cada um dos quais parte do corpo celular, geralmente como um tronco único curto que se ramifica várias vezes em ramos cada vez menores, **afilando-se** nas suas extremidades como os ramos de uma árvore. O padrão de arborização dos dendritos é característico de cada espécie de neurônio. A base do dendrito parte do corpo celular e contém o complemento usual de organelas, exceto o complexo de Golgi (Fig. 9.5). Afastando-se da base, avançando em direção da extremidade distal do dendrito, muitas das organelas tornam-se escassas ou estão ausentes.

Nos dendritos da maioria dos neurônios, os neurofilamentos estão reduzidos a pequenos feixes ou filamentos isolados, que podem apresentar ligações transversais com microtúbu-

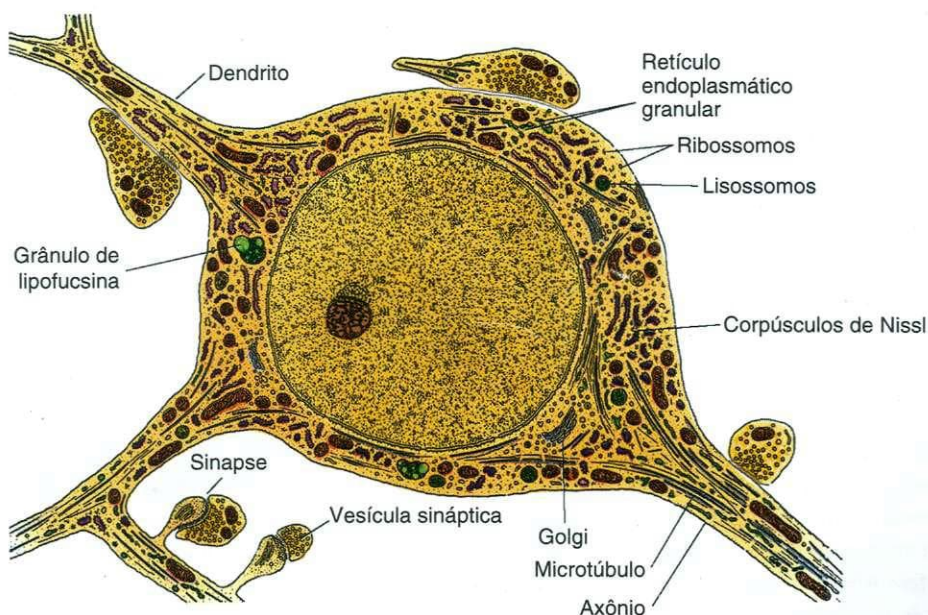


Fig. 9.5 Diagrama da ultra-estrutura do corpo de uma célula neuronal. (De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WBSaunders, 1971.)

los. Entretanto, nos dendritos os mitocôndrios são abundantes. A ramificação dos dendritos, que resulta em numerosas terminações sinápticas, possibilita a um neurônio receber e integrar múltiplos, talvez, centenas de milhares de impulsos. **Espinhas** localizadas na superfície de alguns dendritos permitem-lhes formar sinapses com outros neurônios. Estas espinhas diminuem com a idade e nutrição deficiente, e elas podem apresentar mudanças estruturais em pessoas com a trissomia do 13 e a trissomia do 21 (síndrome de Down). Algumas vezes os dendritos contêm vesículas e transmitem impulsos para outros dendritos.

Axônios

Os axônios transmitem impulsos para outros neurônios ou para células efetoras, em especial para células musculares e glandulares.

O **axônio** origina-se do corpo celular no cone de implantação como um prolongamento único, delgado, que se estende pelo corpo celular por distâncias maiores do que as dos dendritos. Em alguns casos, os axônios de neurônios motores podem ter 1 m ou mais de comprimento. A espessura do axônio está diretamente relacionada à velocidade de condução, sendo que a velocidade aumenta com o aumento do diâmetro do axônio. Apesar de a espessura do axônio variar, ela é constante para cada tipo determinado de neurônio. Alguns axônios possuem **ramos colaterais**, que saem em ângulo reto do tronco do axônio (ver Fig. 9.3A). No fim do axônio, ele pode dividir-se formando muitos pequenos ramos (**arborização terminal**).

O **cone de implantação**, uma região piramidal do soma, não possui ribossomos e, em geral, está localizado no lado oposto dos dendritos. A porção do axônio que vai de seu começo até o início da bainha de mielina, é denominada **segmento inicial**. Sob o **axolema** (plasmalema) do segmento inicial, há uma camada delgada **elétron-densa** de função desconhecida, mas que se assemelha à camada localizada nos nódulos de Ranvier. Esta **área** do soma não possui REG nem ribossomos, mas tem microtúbulos e neurofilamentos abundantes, que se acredita facilitem a regulação do diâmetro do axônio. Em alguns neurônios, o número de neurofilamentos pode triplicar no segmento inicial, enquanto o número de microtúbulos somente aumenta ligeiramente. É no segmento inicial, também denominado **zona de disparo do pico**, que os impulsos de excitação e inibição se somam para determinar se ocorrerá a propagação de um potencial de ação.

O axoplasma contém perfis curtos do retículo endoplasmático liso e mitocôndrios muito longos e delgados, e muitos microtúbulos; entretanto, não possui REG ou polirribossomos. Portanto, a manutenção do axônio depende do soma. Os microtúbulos estão agrupados em pequenos feixes na origem do axônio e em seu segmento inicial; entretanto, distalmente eles se dispõem como microtúbulos isolados, com espaçamento uniforme, entremeados com neurofilamentos.

O plasmalema de certas células da **neurógli**a forma uma **bainha de mielina** em torno de alguns axônios, tanto do

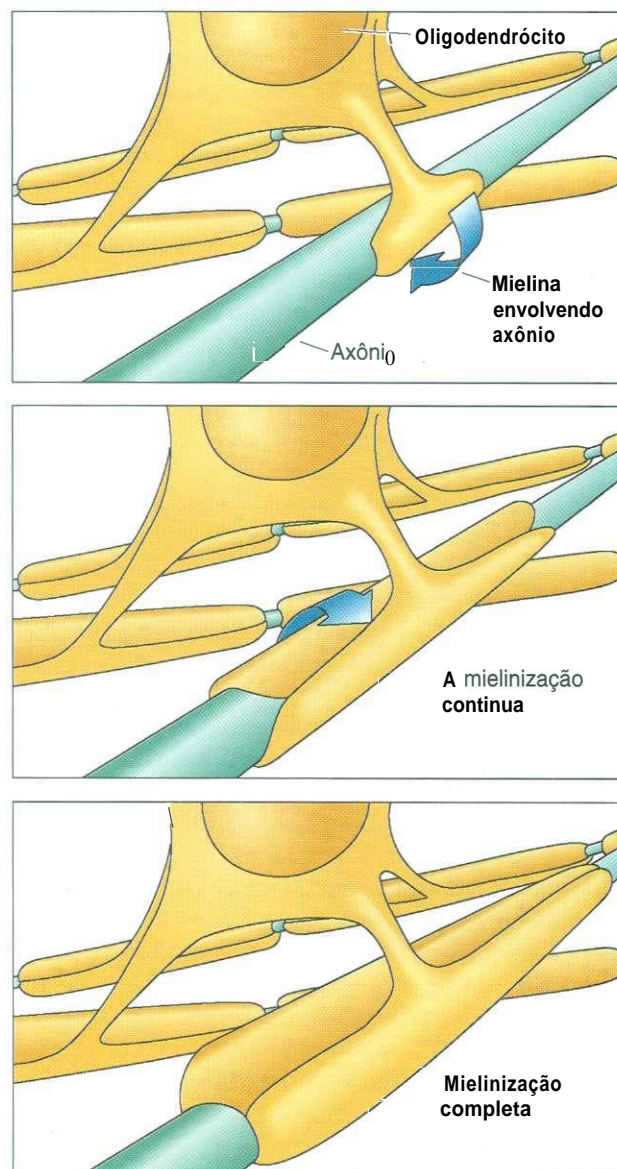


Fig. 9.6 Diagrama esquemático do processo de mielinização no sistema nervoso central. Diferentemente da célula de Schwann do sistema nervoso periférico, cada oligodendrócito é capaz de mielinizar vários axônios.

SNC como do SNP, que são denominados **axônios mielínicos** (Figs. 9.6 e 9.7). O processo de mielinização é descrito de modo detalhado mais adiante. Os axônios destituídos de bainha de mielina são denominados **axônios amielínicos** (Fig. 9.8). A transmissão dos impulsos nervosos é muito mais rápida nos axônios mielínicos do que nos axônios amielínicos. A fresco, a bainha de mielina dá um aspecto branco, brilhante, ao axônio. A presença de ou ausência de mielina permite subdividir o SNC em **substância branca** e **substância cinzenta**.

Além da condução de impulsos, uma função importante do axônio é o **transporte axonal** de materiais entre o soma e as terminações do axônio. No **transporte anterógrado**, a direção do movimento é do corpo celular para a terminação do axônio; no **transporte retrógrado**, a direção é da terminação

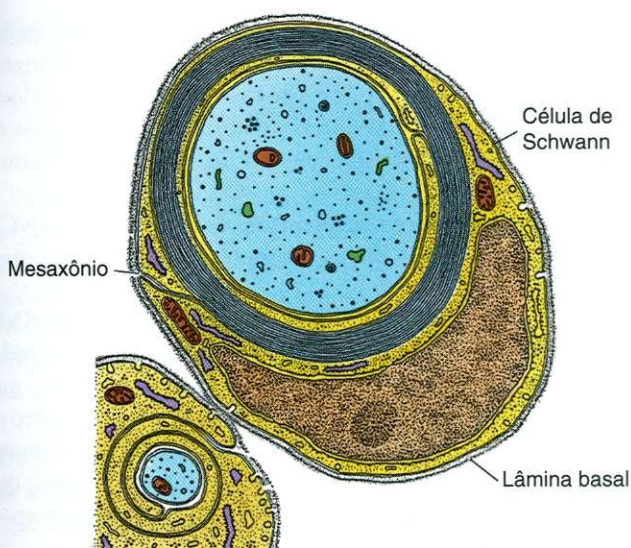


Fig. 9.7 Diagrama da ultra-estrutura de uma fibra nervosa mielinizada e sua célula de Schwann. (De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

do axônio para o corpo celular. O transporte axonal é tão crucial para as **relações tróficas** dentro do axônio quanto entre neurônios e músculos e glândulas. A interrupção destas relações leva à atrofia das células alvo.

O transporte axonal pode se dar em três velocidades: rápida, intermediária e lenta. O transporte mais rápido (até 400 mm/

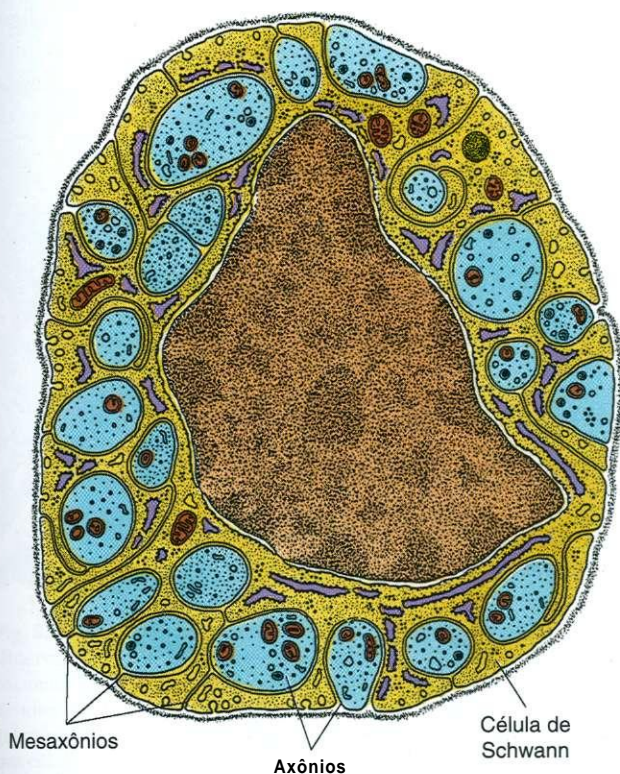


Fig. 9.8 Diagrama da ultra-estrutura de uma fibra nervosa amielínica. (De Lentz TL: Cell Fine Structure. An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

dia) ocorre no transporte anterógrado de organelas, que se movem mais rapidamente no citossol. No transporte retrógrado, a velocidade mais rápida é menos da metade da observada no transporte anterógrado, sendo a mais lenta de somente cerca de 0,2 mm/dia. As velocidades de transporte entre estes dois extremos são consideradas intermediárias.

O **transporte anterógrado** é usado para a translocação de organelas e vesículas assim como de macromoléculas, tais como actina, miosina e clatrina, e algumas enzimas necessárias para a síntese do neurotransmissor nas terminações do axônio. Os elementos que retornam ao corpo pelo axônio, por meio do **transporte retrógrado**, incluem blocos para a construção de proteínas, blocos de neurofilamentos, subunidades de microtúbulos, enzimas solúveis e materiais captados por endocitose (p.ex., vírus e toxinas). Adicionalmente, pequenas moléculas e proteínas destinadas a serem degradadas são transportadas para endolisossomos do soma.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O transporte axonal retrógrado é usado por alguns vírus (p.ex., herpes simples e vírus da raiva) para difundir-se de um neurônio para o próximo dentro de uma cadeia de neurônios. Também é o método pelo qual toxinas (p.ex., tétano) são transportadas da periferia para o SNC.

O transporte axonal não somente distribui materiais necessários para a condução nervosa e para a síntese de neurotransmissores, mas também serve para dar e garantir a manutenção geral do citoesqueleto do axônio.

Desde a década de 70, muito se aprendeu sobre a natureza e funcionamento do neurônio, usando a enzima **peroxidase** para o estudo do mecanismo do transporte axonal retrógrado. Quando esta enzima é injetada na terminação do axônio, ela pode ser detectada, posteriormente, por meio de técnicas histoquímicas que marcam seu trajeto para o corpo celular. Ao estudar o transporte axonal anterógrado, os pesquisadores injetam aminoácidos com marcação radioativa no corpo celular e, posteriormente, determinam a radioatividade das terminações axonais utilizando a auto-radiografia.

Os microtúbulos são importantes para o transporte anterógrado rápido por apresentarem uma polaridade, estando sua extremidade mais voltada para a terminação do axônio. Ao alcançarem o axoplasma, através da via de transporte anterógrado, os **dímeros de tubulina** são reunidos em microtúbulos em sua extremidade mais e despolimerizados em sua extremidade menos. O mecanismo do transporte anterógrado envolve **quinesina**, uma proteína associada a microtúbulo, porque uma de suas extremidades prende-se a uma vesícula e a outra extremidade interage de um modo cíclico com um microtúbulo possibilitando, assim, à quinesina transportar a vesícula a uma velocidade de cerca de 3 mm/segundo. A **dineína**, outra proteína associada a microtúbulo, é responsável pela movimentação das vesículas ao longo dos microtúbulos no transporte retrógrado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Apesar de os **tumores neurológicos** serem responsáveis por cerca de 50% dos tumores intracranianos, são raros os tumores dos neurônios do SNC. A maioria dos tumores intracranianos origina-se de células da **neuróglia** (p.ex., **oligodendrogliomas benignos** e **astrocitomas malignos**, fatais). Os tumores originários de células do tecido conjuntivo associadas a tecido nervoso (p.ex., **fibroma benigno** e **sarcoma maligno**) são tumores do tecido conjuntivo e não estão relacionados COM o sistema nervoso. Os tumores dos neurônios do SNP podem ser extremamente malignos (p.ex., **neuroblastoma** da adrenal, que ataca principalmente infantes e crianças jovens).

Classificação dos Neurônios

Morfologicamente, os neurônios são classificados em três grandes tipos, de acordo com sua forma e a disposição de seus prolongamentos.

Os principais tipos de neurônios são os seguintes (ver Fig. 9.4):

- 1 **Neurônios bipolares**, possuem dois prolongamentos que se originam do soma, um **dendrito** e um **axônio**. Os neurônios bipolares localizam-se nos gânglios vestibulares e cocleares e no epitélio olfativo da cavidade nasal.
- 2 **Neurônios unipolares** (antes denominados **neurônios pseudounipolares**) possuem somente um prolongamento que sai do corpo celular, mas este prolongamento se ramifica, mais tarde, dando um ramo periférico e um ramo central. O ramo central penetra no SNC, e o ramo periférico vai para seu destino no corpo. Cada um dos ramos é, morfologicamente, um axônio, e pode propagar impulsos nervosos, apesar de a porção mais distal do ramo periférico se arborizar e possuir pequenas terminações **dendríticas** indicando sua função de recepção. Os neurônios **unipolares** originam-se de neurônios embrionários bipolares cujos prolongamentos se deslocam pelo corpo celular, durante o desenvolvimento e, eventualmente, fundem-se formando um único prolongamento. Durante a transmissão do impulso, o impulso vai da extremidade **dendrítica** (receptora) do prolongamento periférico para o prolongamento central sem envolver o corpo celular. Os neurônios unicelulares estão presentes nos gânglios da raiz dorsal e em alguns dos gânglios dos nervos cranianos.
- 3 **Neurônios multipolares**, o tipo mais comum, possuem vários arranjos para seus dendritos múltiplos, que saem do soma, e um único axônio. Eles estão presentes em todo o sistema nervoso e, em sua maioria, são neurônios motores. Alguns neurônios multipolares recebem nomes de acordo COM sua morfologia (p.ex., células piramidais), ou recebem o nome do cientista que primeiro os descreveu (p.ex., células de Purkinje).

Os neurônios também são classificados em três grupos gerais, de acordo COM sua função:

- 1 **Neurônios sensitivos (aférentes)** recebem informações sensitivas em suas terminações dendríticas e conduzem impulsos para o SNC, onde estes são processados. Os localizados na periferia do corpo monitoram as mudanças do ambiente, e os que estão dentro do corpo monitoram o ambiente interno.
- 2 **Neurônios motores (eferentes)** originam-se no SNC e conduzem impulsos para os músculos, glândulas e outros neurônios.
- 3 **Interneurônios**, localizados totalmente dentro do SNC, funcionam interligando e integrando e estabelecem redes de circuitos neuronais entre os neurônios sensitivos e motores e outros interneurônios. Com a evolução, o número de neurônios do sistema nervoso humano cresceu enormemente, mas o maior aumento envolveu os interneurônios, que são responsáveis pelo complexo funcionamento do corpo.

Células da Neuróglia

As células da neuróglia funcionam dando sustentação física e metabólica para os neurônios.

As células cuja função é dar sustentação metabólica e mecânica assim como proteção aos neurônios, formam, coletivamente, a **neuróglia** (Fig. 9.9). No sistema nervoso, pode haver até 10 vezes mais células da neuróglia do que neurônios. Apesar de as células da neuróglia formarem junções comunicantes com outras células da neuróglia, elas não reagem aos impulsos nervosos ou os propagam. As células da neuróglia, localizadas exclusivamente no SNC, incluem astrócitos, oligodendrócitos, micróglia (células microgliais) e células **ependimárias**. As células de Schwann, apesar de estarem localizadas no SNP, hoje em dia também são consideradas como células da neuróglia.

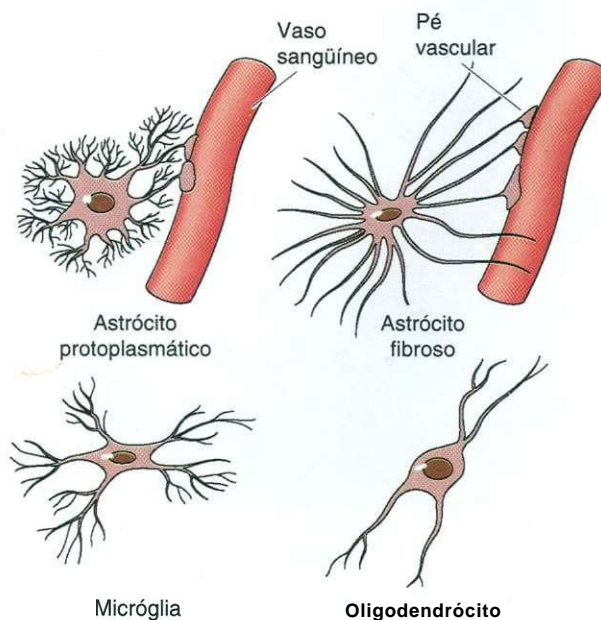


Fig. 9.9 Diagrama dos vários tipos de células da neuróglia.

Astrócitos

Os astrócitos dão sustentação estrutural e metabólica a neurônios e agem como captadores de íons e de neurotransmissores liberados no espaço extracelular.

Os **astrócitos** são as maiores células da neuróglia e apresentam dois tipos distintos: (1) astrócitos protoplasmáticos da substância cinzenta do SNC e (2) astrócitos fibrosos presentes principalmente na substância branca do SNC. Ao microscópio óptico, é difícil distinguir os dois tipos de astrócitos. Alguns pesquisadores sugeriram que eles podem ser a mesma célula funcionando em ambientes diferentes. Ao microscópio eletrônico, eles mostram feixes citoplasmáticos bem definidos de filamentos intermediários, de 8 a 11 nm, constituídos pela **proteína ácida fibrosa glial**, exclusiva dos astrócitos.

Os **astrócitos protoplasmáticos** são células estreladas dotadas de citoplasma abundante, um núcleo grande e muitos prolongamentos curtos ramificados (Fig. 9.10). As extremidades de alguns prolongamentos formam **pés vasculares**, que

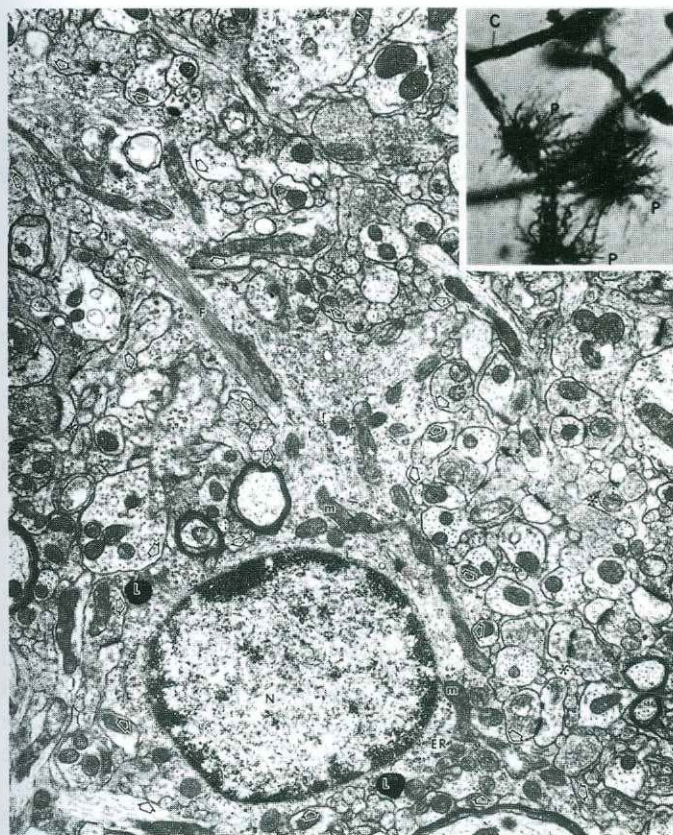


Fig. 9.10 Micrografia eletrônica de um astrócito protoplasmático (11.400X). Observar núcleo (N), filamentos (F), mitocôndrios (m), microtúbulos (t), ribossomos livres (r) e retículo granular (ER). Dois lisossomos (L) também estão identificados nos prolongamentos da neuróglia. Notar a borda celular irregular, indicada por *cabeças de seta*. Asteriscos indicam prolongamentos de outras células da neuróglia do neurópilo. (De Peters A, Palay SL, Webster HF: The Fine Structure of the Nervous System. Philadelphia, WB Saunders, 1976.) **Destaque**, Micrografia óptica de três astrócitos protoplasmáticos altamente ramificados (P), envolvendo capilares (C). (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

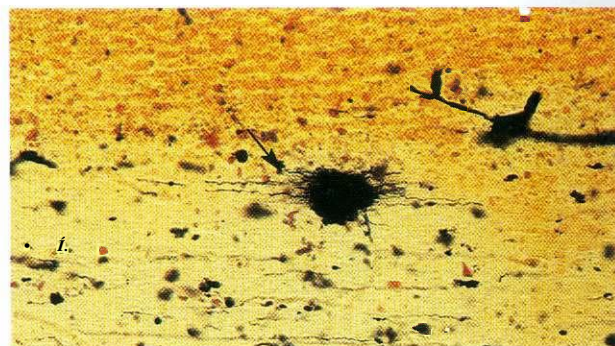


Fig. 9.11 Micrografia óptica de um astrócito fibroso (*seta*) do cerebelo humano (132X).

entram em contato com vasos sanguíneos. Outros astrócitos ficam adjacentes aos vasos sanguíneos com seu corpo celular apostado à parede vascular. Ainda outros astrócitos protoplasmáticos, situados perto do encéfalo ou da superfície da medula espinhal, possuem prolongamentos com extremidades em pés vasculares, que estabelecem contato com a pia-máter, formando a **membrana pia-glial**. Alguns astrócitos protoplasmáticos menores localizados adjacentes aos corpos celulares dos neurônios constituem um tipo de célula satélite.

Os **astrócitos fibrosos** possuem citoplasma eucromático contendo somente algumas organelas, ribossomos livres e glicogênio (Fig. 9.11). Os prolongamentos destas células são longos e principalmente não ramificados. Estes prolongamentos estão intimamente associados à pia-máter e a vasos sanguíneos, mas estão separados destas estruturas por suas próprias lâminas basais.

Os astrócitos agem capturando íons e restos do metabolismo dos neurônios, tais como íons potássio (K^+), glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA), que se acumulam no microambiente dos neurônios, especialmente nos nódulos de Ranvier, onde formam uma cobertura para o axônio. Estas células também contribuem para o metabolismo energético do córtex cerebral liberando glicose do glicogênio armazenado, quando induzidos pelos neurotransmissores noradrenalina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Os astrócitos localizados na periferia do SNC formam uma camada contínua sobre os vasos sanguíneos e podem auxiliar a manutenção da **barreira hematoencefálica**. Os astrócitos também são atraídos para áreas lesadas do SNC, onde formam tecido cicatricial celular.

Oligodendrócitos

Os oligodendrócitos atuam fazendo o isolamento elétrico e produzindo mielina no SNC.

Os oligodendrócitos são semelhantes aos astrócitos, mas são menores e contêm menor número de prolongamentos com escassas ramificações. Os oligodendrócitos, as células da neuróglia que se coram mais intensamente, estão localizados tanto na substância cinzenta como na substância branca do SNC. Seu citoplasma, denso, contém um núcleo relativamente pequeno, R E G abundante, muitos ribossomos livres e mitocôndrios, e um complexo de Golgi bem desenvolvido (Fig.

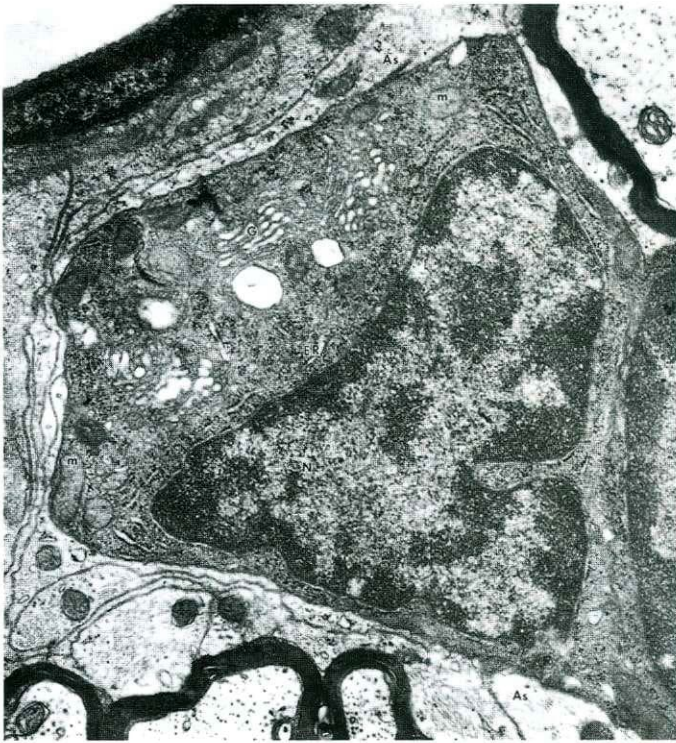


Fig. 9.12 Micrografia eletrônica de um oligodendrócito (2.925X). Notar o núcleo (N), retículo endoplasmático (ER), aparelho de Golgi (G) e mitocôndrios (m). Prolongamentos de astrócitos fibrosos (As) estão em contato com o oligodendrócito. (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology, Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

9.12). Microtúbulos também estão presentes, especialmente na zona perinuclear e nos prolongamentos.

Oligodendrócitos interfasciculares, localizados em fileiras ao lado de feixes de axônios, são responsáveis pela produção e manutenção da **mielina** em torno dos axônios do SNC, servindo para isolá-los (ver Fig. 9.6). Ao produzir mielina, os oligodendrócitos funcionam de modo semelhante às células de Schwann do SNP, exceto que um único oligodendrócito pode envolver vários axônios com segmentos de mielina, enquanto uma célula de Schwann envolve com mielina somente um único axônio. As células de Schwann também diferem dos oligodendrócitos interfasciculares da seguinte maneira: as células de Schwann possuem uma lâmina basal e retêm algum citoplasma no domínio intracelular das lamelas de mielina, e tecido conjuntivo envolve as bainhas de mielina e as células de Schwann que as circundam.

Os **oligodendrócitos satélites** estão intimamente aderidos aos corpos celulares de grandes neurônios; não é clara qual é sua função.

Células da Micróglia

As células microgliais são membros do sistema fagocitário mononuclear.

Espalhadas por todo o SNC, as **células microgliais** são células pequenas, escuras, assemelhando-se levemente aos

oligodendrócitos. Estas células apresentam citoplasma escasso, núcleo de oval a triangular, e prolongamentos irregulares curtos. Espinhas também cobrem o corpo celular e seus prolongamentos. Estas células funcionam como fagócitos removendo fragmentos e estruturas lesadas do SNC. Quando ativadas, elas agem como células apresentadoras de antígeno e secretam citocinas. Diferentemente de outras células da **neuróglia**, que derivam embriologicamente do tubo neural, as células microgliais originam-se da medula óssea e fazem parte da população de células fagocitárias mononucleares.

Células Ependimárias

As **células ependimárias** são células epiteliais de colunares baixas a cubóides, que revestem os **ventrículos** encefálicos e o canal central da medula espinhal. Elas originam-se do neuroepitélio embrionário do sistema nervoso em desenvolvimento. Seu citoplasma contém abundantes mitocôndrios e feixes de filamentos intermediários. Em algumas regiões, estas células são ciliadas, uma característica que facilita a movimentação do **líquido cefalorraquidiano (LCR)**. No embrião, prolongamentos saindo do corpo celular alcançam a superfície do encéfalo, mas, no adulto, os prolongamentos são mais curtos, terminando nas células próximas.

Nos locais em que o tecido neural é delgado, as células ependimárias formam uma **membrana limitante interna**, revestindo o **ventrículo**, e uma **membrana limitante externa**, abaixo da pia, ambas formadas por delgados pés vasculares fundidos. Algumas células ependimárias modificadas dos ventrículos do encéfalo participam da formação do **plexo coróide**, que é responsável pela secreção e manutenção da composição química do líquido cefalorraquidiano.

Os **tanícitos**, células ependimárias especializadas, lançam prolongamentos para o hipotálamo, onde terminam perto de vasos **sanguíneos** e de células neurosecretoras. Acredita-se que os tanícitos transportem LCR para estas células neurosecretoras.

Células de Schwann

As células de Schwann formam a cobertura mielínica e amielínica dos axônios do SNP.

Ao contrário de outras células da **neuróglia**, as **células de Schwann** estão localizadas no SNP, onde envolvem axônios. Elas podem formar dois tipos de cobertura sobre estes axônios, mielínicas e amielínicas. Os axônios envolvidos por mielina são denominados **nervos mielínicos**.

As células de Schwann são células achatadas cujo citoplasma contém um núcleo achatado, um pequeno aparelho de Golgi e alguns mitocôndrios. A microscopia eletrônica mostrou que a mielina é o plasmalema da célula de Schwann, organizado de modo a formar uma bainha enrolada várias vezes em torno do axônio. Ao longo do comprimento do axônio, ocorrem interrupções na bainha de mielina, expondo-o a intervalos regulares; estas interrupções são denominadas **nódulos de Ranvier** (Fig. 9.13). Cada nódulo indica uma interface entre as bainhas de mielina de duas células de Schwann diferentes localizadas ao longo do axônio.

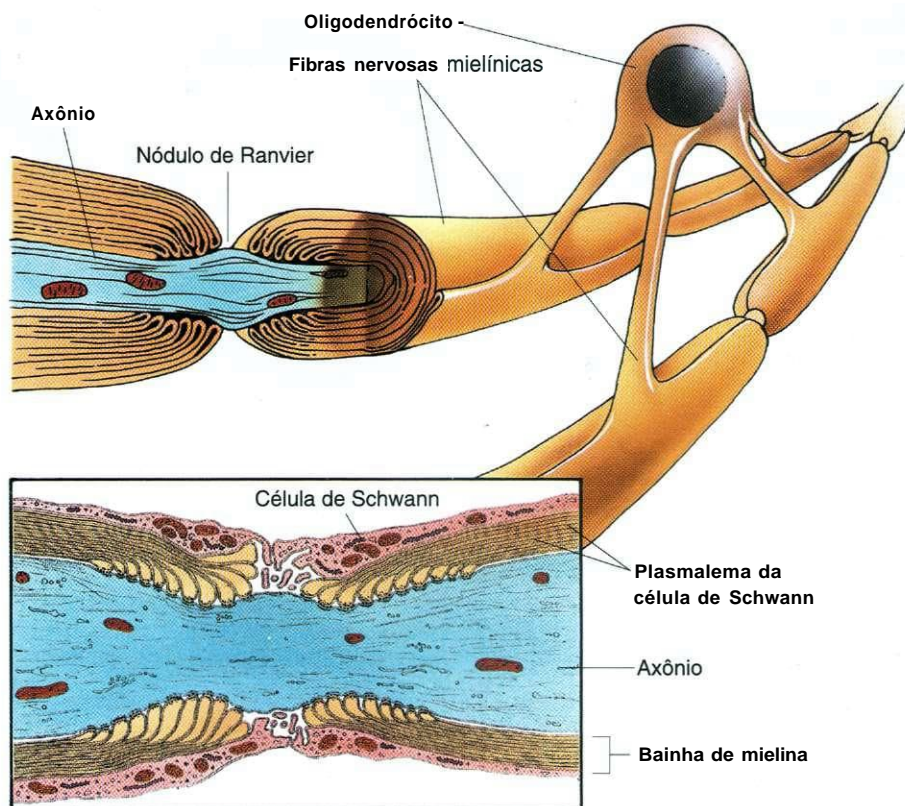


Fig. 9.13 Representação diagramática da estrutura da mielina nos nódulos de Ranvier dos axônios do sistema nervoso central e (*destaque*) sistema nervoso periférico.

A porção externa das células de Schwann está recoberta por uma lâmina basal, que mergulha nos nódulos de Ranvier, cobrindo as áreas de superposição das lamelas da bainha de mielina de células de Schwann adjacentes. Desta maneira, cada célula de Schwann está coberta por uma lâmina basal, assim como o axônio no nódulo de Ranvier. Após lesão de nervo, o nervo em regeneração é guiado pela lâmina basal para sua localização.

As áreas do axônio cobertas por lamelas concêntricas de mielina e produzidas por uma célula de Schwann que produziu a mielina são denominadas **segmentos internodulares**, que variam de 200 a 1.000 μm de comprimento. A microscopia óptica mostrou a existência de várias fendas oblíquas, coniformes, na bainha de mielina de cada segmento internodular denominadas **fendas (incisuras) de Schmidt-Lanterman**. Observadas ao microscópio eletrônico, estas fendas mostram ser o citoplasma da célula de Schwann preso dentro de lamelas de mielina.

Quando a membrana forma uma espiral em torno do axônio, ela produz uma série de linhas largas, densas, alternadas com linhas menos densas, mais estreitas, que ocorrem em intervalos de 12 nm. A linha mais larga (3 nm de largura) é denominada **linha densa principal**. Ela representa as superfícies citoplasmáticas fundidas da membrana plasmática da célula de Schwann. A **linha intraperiódica**, mas estreita, representa a aposição dos folhetos externos da membrana plasmática da célula de Schwann. A microscopia eletrônica de alta resolução mostrou a existência de pequenos intervalos na linha intraperiódica entre as camadas espiraladas da bainha de mielina, denominados **intervalos**

intraperiódicos. Acredita-se que estes intervalos possibilitem o acesso de pequenas moléculas ao axônio. A região da linha intraperiódica, que está em contato íntimo com o axônio, é denominada **mesaxônio interno**, enquanto seu lado mais externo, que está em contato com o corpo da célula de Schwann, constitui o **mesaxônio externo** (Fig. 9.14; ver Fig. 9.7).

Ainda não está bem esclarecido o mecanismo de **mielinização**, isto é, o processo pelo qual a célula de Schwann (ou oligodendrócito) envolve **concentricamente** sua membrana em torno do axônio formando a bainha de mielina. Acredita-se que ela comece a ser formada quando uma célula de Schwann envolve um axônio e de alguma maneira enrola sua membrana em torno do axônio. Uma célula de Schwann pode chegar a dar mais de 50 voltas com seu plasmalema em torno do axônio. Durante este processo, o citoplasma é comprimido retornando para o corpo da célula de Schwann trazendo as **superfícies citoplasmáticas** em contato uma com a outra, desta maneira formando a **linha densa principal**, que faz uma espiral na bainha de mielina. Uma célula de Schwann pode mielinizar somente um **internódulo** de um único axônio (e somente no SNP), enquanto os oligodendrócitos podem mielinizar um internódulo de vários axônios (e somente no SNC).

Durante o desenvolvimento, os nervos não são mielinizados simultaneamente. Na realidade, o início e o término da mielinização variam consideravelmente em diferentes áreas do sistema nervoso. Esta variação parece estar correlacionada à função. Por exemplo, os nervos motores estão quase totalmente mielinizados no nascimento, enquanto as raízes sensitivas so-

mente se mielinizam vários meses mais tarde. Alguns tratos do SNC e axônios comissurais somente completam sua mielinização vários anos após o nascimento.

Alguns axônios do SNP não estão envolvidos por muitas camadas de mielina típicas dos axônios mielínicos. Estes axônios amielínicos estão envolvidos por uma única camada da membrana plasmática da célula de Schwann e pelo citoplasma da célula de Schwann (ver Fig. 9.8). Apesar de uma célula de Schwann poder mielinizar somente um único axônio, vários axônios amielínicos podem estar envolvidos por uma única célula de Schwann.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **esclerose múltipla (MS, multiple sclerosis)**, uma doença relativamente comum que afeta a mielina, é **1,5** vez mais comum em mulheres do que em homens. Usualmente, ela ocorre entre os **15** e os **45** anos de idade e sua principal característica patológica é a **desmielinização** do SNC (nervo óptico, cerebelo e substância branca do cérebro, da medula espinhal e dos nervos cranianos e **espinhais**). Esta doença caracteriza-se por apresentar episódios de inflamação multifocal ao acaso, edema e desmielinização subsequente de axônios do SNC, seguidos por períodos de remissão, que podem durar de vários meses a décadas. Cada episódio pode pôr ainda mais em risco a vitalidade do paciente. Qualquer episódio isolado de desmielinização pode causar deterioração ou malignidade dos nervos afetados e pode levar à morte em uma questão de meses. Como se acredita que esta desmielinização resulte de uma doença auto-imune (como consequência de um agente infeccioso), a terapia mais comum para esclerose múltipla é a imunossupressão com **corticoesteróides**, apesar de se acreditar que a atividade **antiinflamatória** da terapia seja a que cause os maiores benefícios.

A **terapia por radiação** pode causar desmielinização do encéfalo e da medula espinhal quando, durante a terapia, estas estruturas ficam no campo de radiação. Agentes tóxicos, como os usados na **quimioterapia** do câncer, também podem causar desmielinização, que resulta em problemas neurológicos.

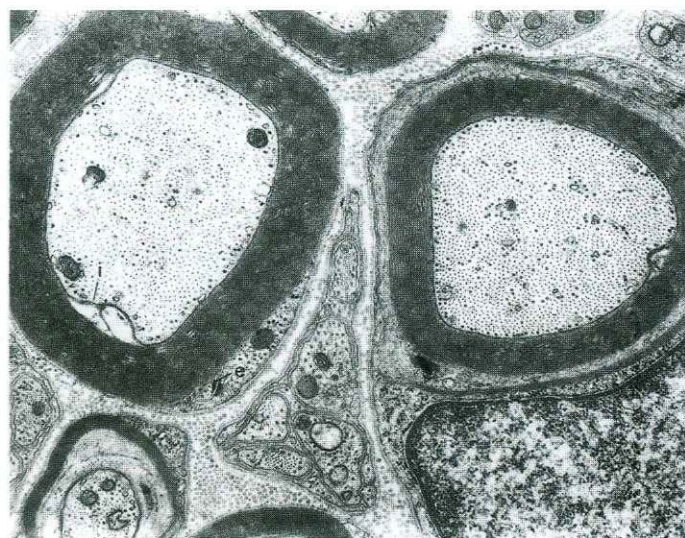


Fig. 9.14 Micrografia eletrônica de um nervo periférico mielinizado. Notar os mesaxônios interno (i) e externo (e), assim como o citoplasma e o núcleo da célula de Schwann. (De Jennes L, Traurig H H, Conn P M: Atlas of the Human Brain. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995.)

polarização da membrana, e são conduzidos ao longo do axônio para as terminações do axônio. A transmissão dos impulsos das terminações de um neurônio para outro neurônio, célula muscular ou glândula ocorre nas sinapses (ver Sinapses e Transmissão do Impulso Nervoso, adiante).

Os neurônios e outras células são **eletricamente polarizados** com um **potencial de repouso** de cerca de -90 mV (o interior é menos positivo do que o exterior) através da membrana plasmática, apesar de que nas células musculares menores e pequenas fibras nervosas este diferencial pode chegar a -40 a -60 mV. Este potencial surge em consequência da diferença da concentração de íons dentro e fora da célula. Nas células de mamíferos, a concentração de K^+ é muito mais alta dentro da célula do que fora, enquanto a concentração de íons sódio (Na^+) e íons cloreto (Cl^-) é muito mais alta fora das células do que dentro.

Os **canais de vazamento de K^+** do plasmalema permitem um fluxo relativamente livre de K^+ para fora da célula seguindo seu gradiente de concentração (Fig. 9.15). Apesar de o canal de vazamento de K^+ permitir a entrada de Na^+ na célula, a proporção de potássio para sódio é de **100:1**, de modo que muito mais K^+ sai da célula do que Na^+ entra; assim, uma pequena carga elétrica positiva final se acumula no lado de fora da membrana plasmática. Apesar de a manutenção do potencial de repouso depender primariamente dos canais de vazamento de K^+ , as **bombas Na^+-K^+** da membrana plasmática auxiliam bombeando ativamente Na^+ para fora da célula e K^+ para dentro. Para cada três íons sódio bombeados para fora, dois íons potássio entram na célula, também dando uma pequena contribuição para a diferença de potencial existente entre os dois lados da membrana.

Na maioria das células, geralmente o potencial através da membrana plasmática é constante. Entretanto, nos neurônios e nas células musculares ele pode passar por mudanças con-

GERAÇÃO E CONDUÇÃO DE IMPULSOS NERVOSOS*

Os impulsos nervosos são gerados na zona de disparo dos picos do neurônio, e são conduzidos ao longo do axônio até as terminações do axônio.

Os impulsos nervosos são sinais elétricos gerados na zona de disparo dos picos de um neurônio, em consequência da des-

*Apesar de as proteínas citoplasmáticas com carga negativa não cruzarem a membrana celular, elas influenciam o comportamento de várias moléculas com carga. Entretanto, seu papel na geração e condução de impulsos nervosos não é descrito aqui. O leitor interessado deverá consultar um texto de fisiologia ou de neurociências, a fim de obter uma explicação mais aprofundada destes fenômenos.

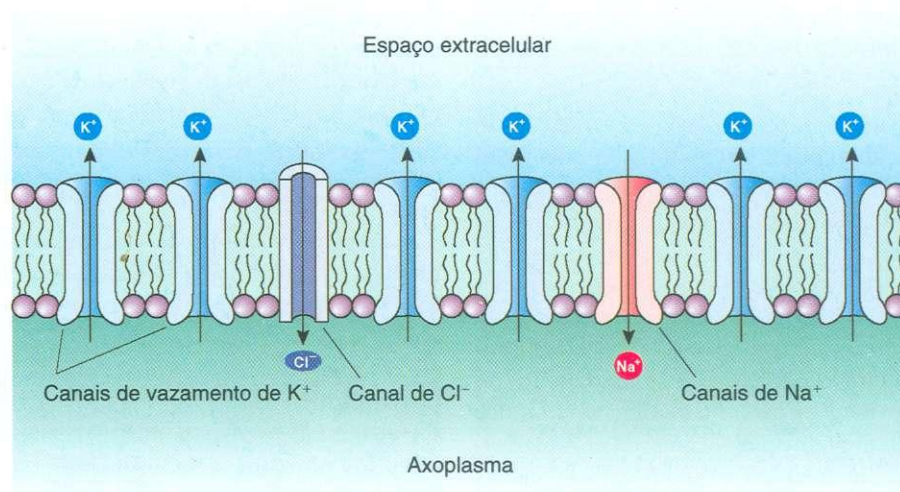


Fig. 9.15 Diagrama esquemático do estabelecimento do potencial de repouso de um neurônio típico. Observar que os canais de vazamento do íon potássio (K^+) são em número muito maior do que os canais do íon sódio (Na^+) e do íon cloreto (Cl^-); conseqüentemente, mais K^+ pode sair da célula do que Na^+ ou Cl^- podem entrar. Como há mais íons positivos fora do que dentro da célula, o lado externo sempre é mais positivo do que o interno, o que estabelece uma diferença de potencial através da membrana. Não são mostrados os canais de íons e as bombas de íons não diretamente responsáveis pelo estabelecimento do potencial de repouso da membrana.

troladas, o que toma estas células capazes de conduzir um sinal elétrico, da seguinte maneira:

- 1 O estímulo de um neurônio causa a abertura de canais de Na^+ sensíveis à voltagem em uma pequena região da membrana, levando a um influxo de Na^+ para dentro da célula naquele local (Fig. 9.16). O excesso de Na^+ dentro da célula causa uma inversão do potencial de repouso (i.e., o lado citoplasmático da membrana plasmática torna-se positivo em relação ao lado extracitoplasmático), e a membrana é dita **despolarizada**.
- 2 Em conseqüência, os canais de Na^+ tornam-se **inativados** por 1 a 2 ms, uma condição denominada **período refratário**. Este é o momento durante o qual os canais de Na^+ são inativos; isto é, eles não podem abrir ou fechar e Na^+ não pode transitar por eles. A presença do período refratário é causada pela construção especializada dos canais de Na^+ sensíveis à voltagem.

gem. Estes canais têm duas aberturas, uma **extracitoplasmática (abertura de ativação)**, que se abre em conseqüência da despolarização da membrana celular e permanece aberta enquanto a membrana estiver despolarizada. Entretanto, a abertura **intracitoplasmática (abertura de inativação)**, fecha-se em alguns décimos de milésimos de segundo, depois de a abertura de ativação tornar-se permeável. Por isso, apesar de a abertura de ativação permanecer aberta, Na^+ não mais pode entrar ou sair da célula através destes canais.

- 3 Durante o período refratário, os **canais de K^+ sensíveis à voltagem** abrem-se permitindo o efluxo de K^+ para o fluido extracelular, o que acaba por restaurar o potencial de repouso da membrana; entretanto, pode haver um curto período de **hiperpolarização**.
- 4 Uma vez restaurado o potencial de repouso, os canais de K^+ sensíveis à voltagem se fecham, e o período refratário ter-

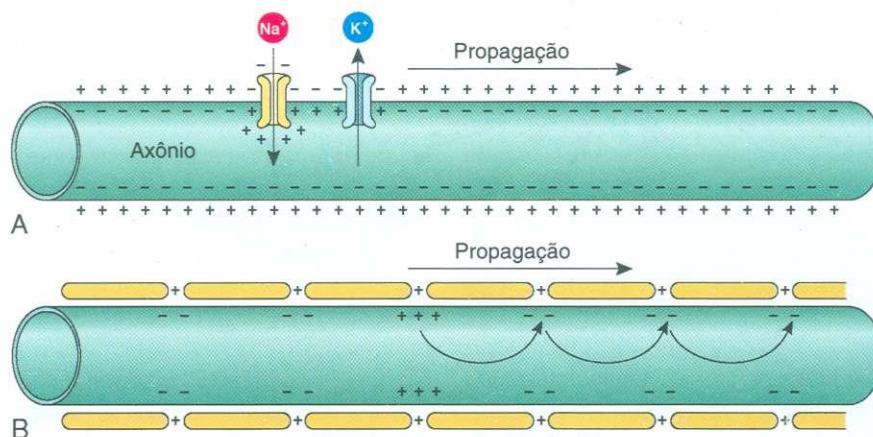


Fig. 9.16 Diagrama esquemático da propagação do potencial de ação em um axônio amielínico (A) e mielínico (B) (ver texto).

mina com o fechamento da abertura de ativação e a abertura da abertura de inativação do canal de Na^+ sensível à voltagem.

O ciclo de despolarização, hiperpolarização e retorno ao potencial de repouso da membrana é denominado **potencial de ação**, uma resposta do tipo tudo ou nada, que pode ocorrer com uma frequência de 1.000 vezes/segundo. A despolarização da membrana que ocorre com a abertura dos canais de Na^+ sensíveis à voltagem em um ponto do axônio difunde-se passivamente por uma pequena distância e desencadeia a abertura de canais adjacentes, o que resulta na geração de outro potencial de ação. Desta maneira, a **onda de despolarização**, ou **impulso**, é conduzida ao longo do axônio. *In vivo*, um impulso é conduzido somente em uma direção, do local da despolarização inicial para a terminação do axônio. A inativação dos canais de Na^+ durante o período refratário impede a propagação retrógrada da onda de despolarização.

Sinapses e Transmissão do Impulso Nervoso

As sinapses são os locais de transmissão do impulso entre as células pré-sinápticas e pós-sinápticas.

Sinapses são os locais nos quais os impulsos nervosos são transmitidos de uma célula pré-sináptica (um neurônio) para uma célula pós-sináptica (outro neurônio, célula muscular, ou célula glandular). Portanto, as sinapses possibilitam aos neurônios comunicarem-se uns com os outros e com outras células efectoras (músculos e glândulas). A transmissão do impulso nas sinapses pode se dar **eletricamente** ou **quimicamente**.

Apesar de as **sinapses elétricas** não serem comuns nos mamíferos, elas estão presentes no tronco encefálico, retina e

córtex cerebral. Usualmente, as sinapses elétricas estão representadas por junções de comunicação, que permitem o movimento livre de íons de uma célula para a outra. Quando este movimento de íons ocorre entre neurônios, há um fluxo de corrente. A transmissão do impulso é muito mais rápida através de uma sinapse elétrica do que através de uma sinapse química.

As **sinapses químicas** são a maneira mais comum de comunicação entre duas células nervosas. A **membrana pré-sináptica** libera um ou mais **neurotransmissores** na **fenda sináptica**, um pequeno espaço (20 a 30 nm) localizado entre a membrana pré-sináptica da primeira célula e a **membrana pós-sináptica** da segunda célula (Fig. 9.17). O neurotransmissor se difunde pela fenda sináptica para **receptores de canais ativados por íons** situados na membrana pós-sináptica. A ligação do neurotransmissor a estes receptores dá início à abertura de canais de íons, o que permite a passagem de alguns íons, alterando a permeabilidade da membrana pós-sináptica e invertendo seu potencial de membrana. Os neurotransmissores não efetuam os eventos da reação na membrana pós-sináptica; eles somente ativam a resposta.

Quando o estímulo em uma sinapse resulta na despolarização da membrana pós-sináptica a um valor limiar, que dá início a um potencial de ação, ele é denominado **potencial excitatório pós-sináptico**. O estímulo da sinapse que resulta na manutenção do potencial de membrana, ou aumenta sua hiperpolarização, é denominado **potencial inibidor pós-sináptico**.

Entre neurônios foram observados vários tipos de contatos sinápticos. As seguintes sinapses são as mais comuns (Fig. 9.18; ver Fig. 9.17):

- **Sinapse axodendrítica** — entre um axônio e um dendrito
- **Sinapse axossomática** — entre um axônio e um soma

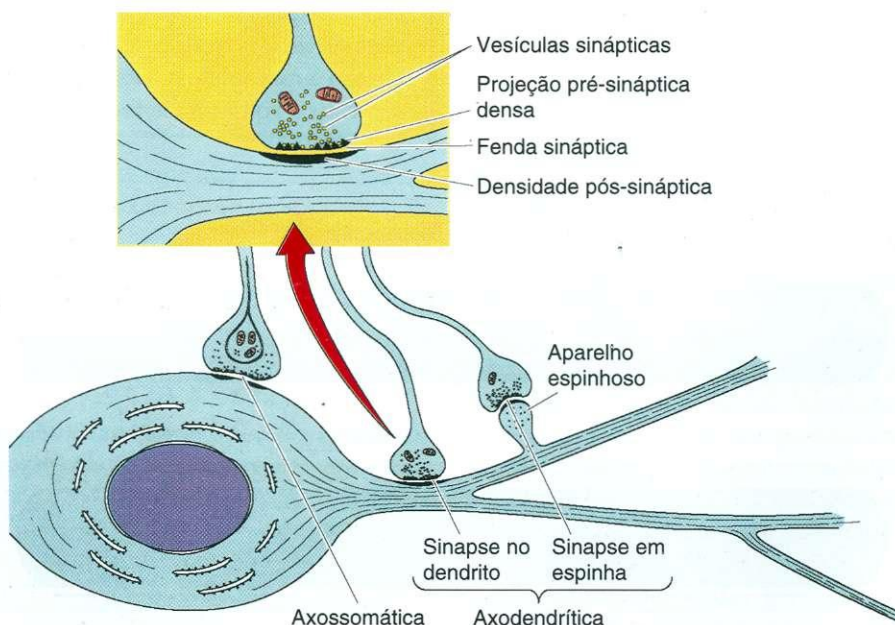


Fig. 9.17 Diagrama esquemático dos vários tipos de sinapses.

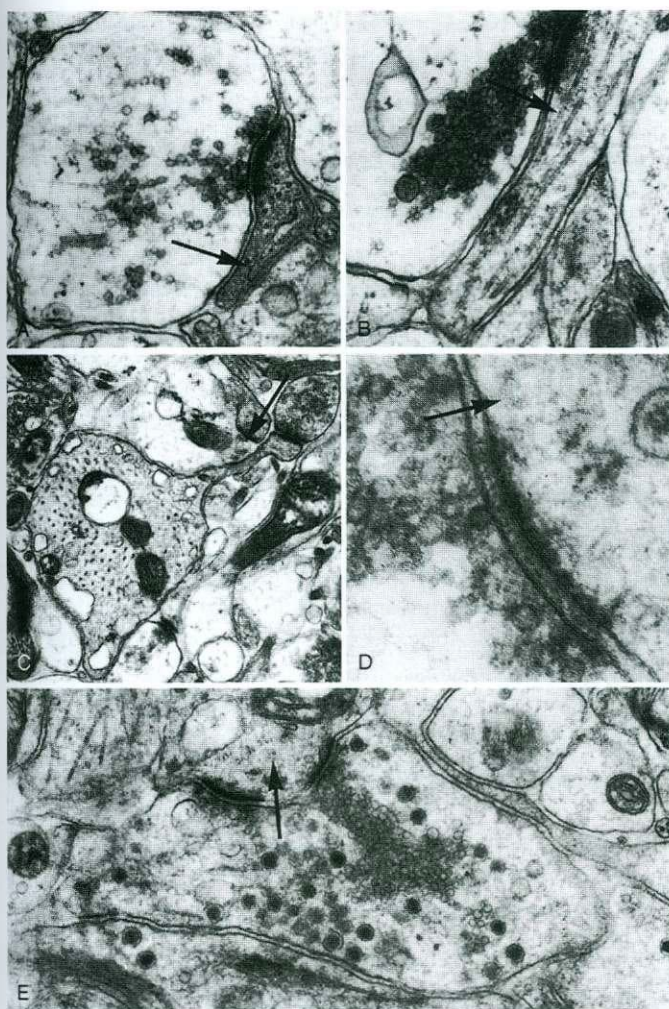


Fig. 9.18 Micrografias eletrônicas de sinapses. A *seta* indica o sentido da transmissão. A, Sinapse axodendrítica. Vesículas pré-sinápticas estão localizadas à esquerda (37.600X). B, Sinapse axodendrítica. Observar neurotúbulos no dendrito (43.420X). C, Dendrito em corte transversal. Observar a sinapse (18.800X). D, Sinapse axodendrítica. Observar uma vesícula pré-sináptica fundindo-se com o axolema (76.000X). E, Terminação de axônio com vesículas sinápticas claras e vesículas com cerne denso (31.000X). (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

- Sinapse axoaxônica — entre dois axônios
- Sinapse dendrodendrítica — entre dois dendritos

Morfologia das Sinapses

As terminações dos axônios variam de acordo com o tipo de contato sináptico. Com frequência, o axônio forma uma expansão bulbosa em sua terminação denominada **botão terminal**. Outras formas de contatos sinápticos de axônios originam-se de intumescimentos ao longo do axônio, denominados **botões de passagem**, nos quais cada botão pode servir de local sináptico.

O citoplasma junto à **membrana pré-sináptica** contém mitocôndrios, alguns elementos do retículo endoplasmático liso e abundantes vesículas sinápticas reunidas em torno da membrana pré-sináptica (Fig. 9.19). As **vesículas sinápticas** são estruturas esféricas (40 a 60 nm de diâmetro) cheias de subs-

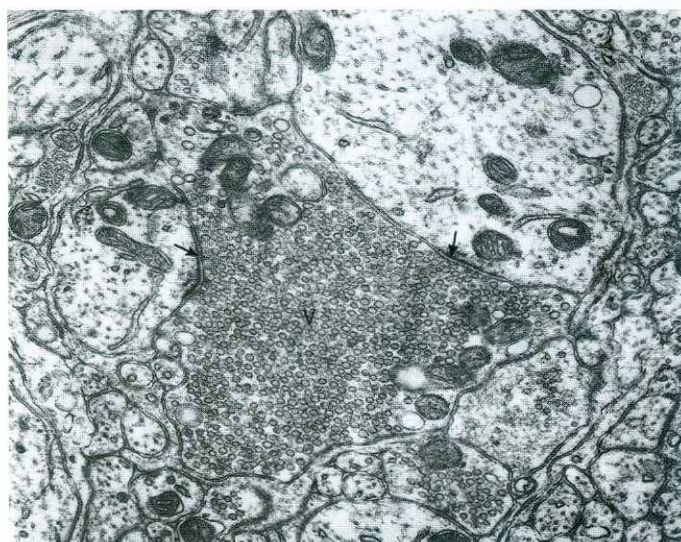


Fig. 9.19 Micrografia eletrônica de uma sinapse axodendrítica. Observar as numerosas vesículas sinápticas (v) dentro da terminação do axônio fazendo sinapse com dendritos e com as fendas sinápticas nestes locais (*setas*). (De Jennes L, Traurig H H, Conn P M: Atlas of the Human Brain. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995.)

tância neurotransmissora que, geralmente, foi produzida e empacotada perto da terminação do axônio. Entretanto, neurotransmissores peptídicos são produzidos e empacotados no corpo celular e são transportados para a terminação do axônio através do transporte anterógrado. Enzimas localizadas no axoplasma protegem os neurotransmissores da degradação.

No lado citoplasmático da membrana pré-sináptica também estão localizadas densidades coniformes, que se projetam da membrana para o citoplasma; elas parecem estar associadas a muitas das vesículas sinápticas formando o **sítio ativo** da sinapse. Estas vesículas sinápticas associadas ao sítio ativo são liberadas pelo estímulo. Sabe-se que **moléculas de adesão celular** (CAMs) desempenham um papel adicional neste local como moléculas sinalizadoras tanto no lado pré-sináptico como no pós-sináptico da sinapse. Outras vesículas sinápticas, que formam um conjunto de reserva, aderem a microfilamentos de actina.

A **sinapsina-I**, uma pequena proteína que forma um complexo com a superfície da vesícula, parece auxiliar ao agrupamento das vesículas sinápticas mantidas em reserva. Quando a sinapsina-I é fosforilada, estas vesículas sinápticas tornam-se livres para moverem-se para a zona ativa preparando-se para a liberação do neurotransmissor; a desfosforilação da sinapsina-I inverte este processo.

A **sinapsina-II** e outra proteína pequena (rab3a) controlam a associação das vesículas com os microfilamentos de actina. A ancoragem das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica está sob o controle de duas proteínas das vesículas sinápticas adicionais: a **sinaptotagmina** e a **sinaptofisina**. Quando um potencial de ação alcança a membrana pré-sináptica, ele inicia a abertura de **canais do íon cálcio (Ca^{2+}) sensíveis à voltagem**, tornando possível a entrada de Ca^{2+} . Este influxo de Ca^{2+} causa a fusão das vesículas sinápticas, sob

a influência de proteínas S N A R E — receptor S N A P — (incluindo **sinaptobrevina**, **sintaxina** e a proteína de ligação 25 [S N A P - 25]), com a membrana pré-sináptica, liberando o neurotransmissor na fenda sináptica através de exocitose.

O excesso de membrana é recapturado através da **endocitose mediada por clatrina**. A reciclagem das vesículas sinápticas envolve interações entre a sinaptotagmina e a **proteína de revestimento de vesículas AP-2**. A vesícula endocítica funde-se com o retículo endoplasmático liso, onde novas membranas são recicladas continuamente. É interessante notar que a proteína alvo da toxina tetânica e da neurotoxina B do *Clostridium botulinum* é a sinaptobrevina, a proteína da vesícula sináptica. Desta maneira, estas toxinas bloqueiam seletivamente a exocitose das vesículas sinápticas sem afetar qualquer outro aspecto da função nervosa.

A **membrana pós-sináptica**, uma porção espessada da membrana plasmática da célula pós-sináptica, contém receptores para neurotransmissores, e a área citoplasmática contém material denso. O acoplamento do neurotransmissor com os receptores do plasmalema dá início à despolarização (uma resposta excitatória) ou à hiperpolarização (uma resposta inibitória) da membrana pós-sináptica. Foi demonstrado que células da glia aumentam a sinaptogênese, a eficiência sináptica e o disparo do potencial de ação.

A espessura e a densidade relativas das membranas pré-sináptica e pós-sináptica, acopladas à largura da fenda sináptica, geralmente estão correlacionadas à natureza da resposta. Uma densidade pós-ganglionar espessa e uma fenda sináptica de 30 nm constituem uma **sinapse assimétrica**, geralmente o local das **respostas excitatórias**. Uma densidade pós-sináptica delgada e uma fenda sináptica de 20 nm constituem uma **sinapse simétrica** que, usualmente, é o local das **respostas inibitórias**.

Neurotransmissores

Neurotransmissores são moléculas sinalizadoras liberadas pela membrana pré-sináptica e que ativam receptores na membrana pós-sináptica.

As células do sistema nervoso comunicam-se principalmente através da liberação de moléculas sinalizadoras. As moléculas liberadas entram em contato com moléculas receptoras, que fazem **protrusão** no plasmalema da célula-alvo, induzindo uma resposta pela célula-alvo. Estas moléculas sinalizadoras são denominadas **neurotransmissores**. Entretanto, estas moléculas podem agir sobre dois tipos de receptores: (1) os diretamente associados a canais de íons, e (2) os associados a proteínas G, ou quinases receptoras, que ativam um segundo mensageiro. Por isso, as moléculas sinalizadoras, que agem como "sistema de primeiro mensageiro" (i.e., agem sobre receptores diretamente associados a canais de íons) são, hoje em dia, denominadas **neurotransmissores**. As moléculas sinalizadoras que recorrem ao "sistema do segundo mensageiro" são denominadas **neuromoduladores**, ou **neuro-hormônios**. Como os neurotransmissores agem diretamente, todo o processo é rápido, durando usualmente menos de 1 ms. Os acontecimentos que utilizam **neuromoduladores** são muito mais lentos e podem durar até alguns minutos.

Talvez haja 100 neurotransmissores (e neuromoduladores) conhecidos, representados pelos três grupos seguintes:

- Pequenas moléculas transmissoras
- Neuropeptídios
- Gases

As **pequenas moléculas transmissoras** são de três tipos principais:

- 1 **Acetilcolina** (a única deste grupo que não é um derivado de um aminoácido).
- 2 Os **aminoácidos** glutamato, aspartato, glicina e GABA.
- 3 As **aminas biogênicas** (monoaminas) serotonina e as três catecolaminas dopamina, **noradrenalina** (norepinefrina) e adrenalina (epinefrina).

Os **neuropeptídios**, muitos dos quais são neuromoduladores, formam um grande grupo. Eles incluem os seguintes:

- 1 **Peptídios opióides**: encefalinas e endorfinas.
- 2 Peptídios gastrointestinais, produzidos por células do sistema neuroendócrino difuso: substância P, neurotensina e peptídio intestinal vasoativo (VIP).
- 3 Hormônios hipotalâmicos liberadores, como o hormônio liberador de tirotrofina e a somatostatina.
- 4 Hormônios armazenados em e liberados pela neuro-hipófise (hormônio antidiurético e oxitocina).

Alguns **gases** agem como neuromoduladores. São o óxido nítrico (NO) e o monóxido de carbono (CO).

Os neurotransmissores mais comuns são apresentados no Quadro 9.1.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **coréia (doença) de Huntington (CH)** é uma condição hereditária, que se inicia em torno da terceira ou quarta década de vida. Ela começa por movimentos involuntários e desordenados das articulações que progridem para distorções graves, demência e **disfunção motora**. Acredita-se que esta condição esteja relacionada à perda de células produtoras de **GABA**, um neurotransmissor **inibitório**. Sem o GABA, os movimentos são descontrolados. Acredita-se que a demência associada a esta doença esteja relacionada à perda subsequente de células secretoras de acetilcolina.

A **doença de Parkinson**, uma doença incapacitante relacionada à ausência de **dopamina** em algumas regiões do encéfalo, caracteriza-se por rigidez muscular, tremor constante, bradiquinesia (movimentos lentos) e, finalmente, uma face semelhante a uma máscara e dificuldade de realizar movimentos voluntários. Como a dopamina é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica, a terapia é feita com L-dopa, que alivia o problema, apesar de os neurônios da área afetada continuarem a morrer. Os esforços para transplantar tecido de adrenal fetal em pessoas com esta doença somente trouxeram alívio temporário.

QUADRO 9.1 Neurotransmissores Comuns e Suas Funções Induzidas Através de Seus Receptores

NEUROTRANSMISSOR	GRUPO DO COMPOSTO	FUNÇÃO
Acetilcolina	Pequena molécula transmissora; não derivada de aminoácidos	Junções mioneurais, todas as sinapses parassimpáticas, e sinapses simpáticas pré-ganglionares
Noradrenalina	Pequena molécula transmissora; amina biogênica; catecolamina	Sinapses simpáticas pós-ganglionares (exceto nas glândulas écrinas sudoríparas)
Ácido glutâmico	Pequena molécula transmissora; aminoácido	Pré-sináptico sensitivo e do córtex: o neurotransmissor do SNC excitador mais comum
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Pequena molécula transmissora; aminoácido	O neurotransmissor inibidor do SNC mais comum
Dopamina	Pequena molécula transmissora; amina biogênica; catecolamina	Gânglios basais do SNC; inibidor ou excitador, dependendo do receptor
Serotonina	Pequena molécula transmissora; amina biogênica	Inibe a dor; controla o humor; sono
Glicina	Pequena molécula transmissora; aminoácido	Tronco encefálico e medula espinhal; inibidor
Endorfinas	Neuropeptídeo; peptídeo opióide	Analgésico; inibe a transmissão da dor?
Encefalinas	Neuropeptídeo; peptídeo opióide	Analgésico; inibe a transmissão da dor?

SNC, sistema nervoso central.

Vários princípios parecem descrever o funcionamento dos neurotransmissores. Primeiro, um neurotransmissor específico pode induzir ações diferentes em diferentes condições. Segundo, a natureza dos receptores pós-sinápticos determina o efeito de um neurotransmissor sobre as células pós-sinápticas. Em geral, a comunicação sináptica envolve múltiplos neurotransmissores. Além disso, há crescente evidência de um **volume de transmissão** como um método de comunicação entre as células encefálicas. Segundo este conceito, os "neurotransmissores" químicos e elétricos, que se acredita existirem nos espaços intercelulares, cheios de fluido, entre as células, ativam grupos ou campos de células contendo receptores apropriados e não células individuais. Enquanto a comunicação sináptica é de ação rápida, acredita-se que a transmissão por volume seja lenta e possa estar relacionada a condições como função autônoma, estado de atenção, estar consciente, mudanças nos padrões cerebrais durante o sono, sensibilidade à dor e humor.

Nervos Periféricos

Os **nervos periféricos** são feixes de fibras nervosas (axônios) envolvidos por várias bainhas de tecido conjuntivo (Figs. 9.20 a 9.22). Estes feixes (**fascículos**) podem ser observados a olho nu; os nervos **mielínicos** aparecem brancos por causa da presença da mielina. Em geral, cada feixe de fibras nervosas, independentemente de seu tamanho, tem componentes sensitivos e motores.

Envoltório de Tecido Conjuntivo

Os envoltórios de tecido conjuntivo dos nervos periféricos incluem o epineuro, perineuro e endoneuro.

O **epineuro** é a camada mais externa dos três envoltórios de tecido conjuntivo cobrindo os nervos (ver Fig. 9.22). O epineuro é composto por tecido conjuntivo colagenoso denso não modelado contendo algumas fibras elásticas grossas que embainham totalmente o nervo. As fibras de colágeno desta bainha estão alinhadas e orientadas de modo a impedir danos por distensão excessiva do feixe nervoso. O epineuro é mais espesso no local em que é contínuo com a dura-máter, que recobre o SNC, tanto na medula espinhal como no encéfalo, onde se originam os nervos espinhais e cranianos, respectivamente. O epineuro torna-se progressivamente mais delgado, à medida que os nervos se ramificam em componentes nervosos mais delgados, e acaba por desaparecer.

O **perineuro**, a camada média das bainhas de tecido conjuntivo, cobre individualmente cada feixe de fibras nervosas (fascículo) dentro do nervo. O perineuro é composto por tecido conjuntivo denso, mas é mais delgado que o epineuro. Sua superfície interna é revestida por várias camadas de células **epitelióides** unidas por **zônulas** de oclusão e envolvidas por uma lâmina basal, que isola o meio ambiente neural. Entre as camadas de células epitelióides, há fibras de colágeno esparsas orientadas longitudinalmente e entrelaçadas com algumas fibras elásticas. A espessura do perineuro se reduz progressivamente até ficar reduzido a uma lâmina de células achatadas.

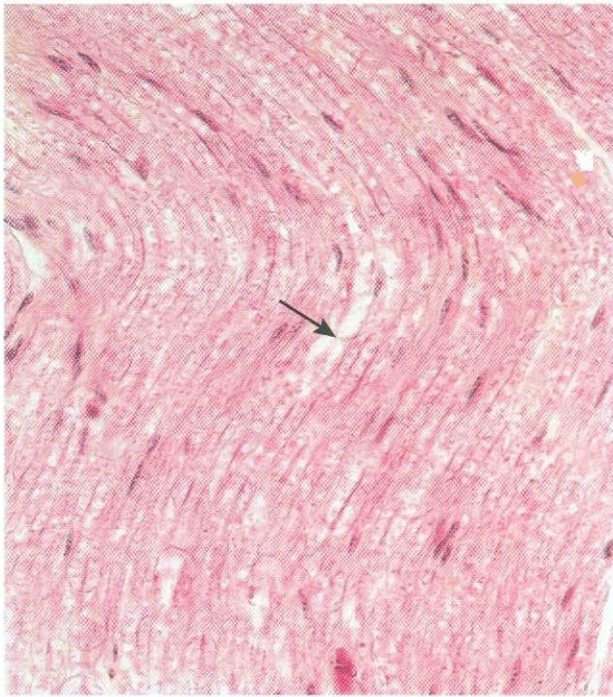


Fig. 9.20 Micrografia óptica de um corte longitudinal de um nervo periférico (270X). Podem ser observados mielina e nódulos de Ranvier (*seta*), assim como os núcleos pouco corados das células de Schwann.

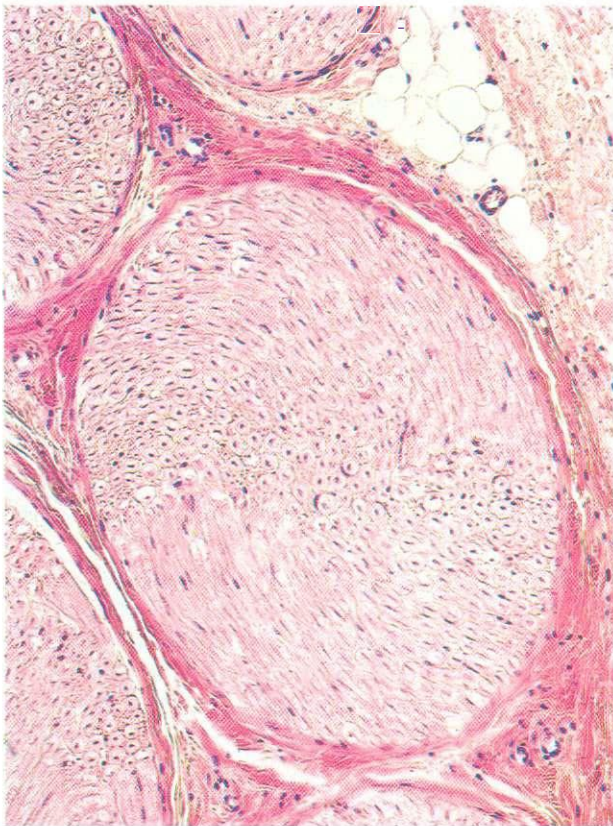


Fig. 9.21 Micrografia óptica de um corte transversal de um nervo periférico (132X). Observar os axônios e o perineuro envolvendo o fascículo nervoso.

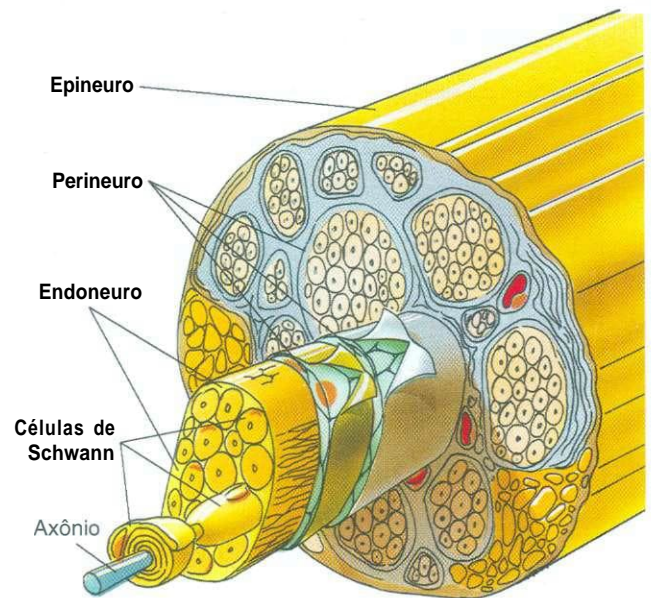


Fig. 9.22 Diagrama da estrutura de um feixe nervoso.

O **endoneuro**, a camada mais interna dos três envoltórios de tecido conjuntivo de um nervo, envolve fibras nervosas individuais (axônios). O endoneuro, um tecido conjuntivo frouxo composto por uma delgada camada de fibras reticulares (produzidas pelas células de Schwann subjacentes), fibroblastos dispersos, macrófagos fixos, capilares e mastócitos perivasculars na matriz extracelular, está em contato com a lâmina basal das células de Schwann. Portanto, o endoneuro está contido dentro de um compartimento totalmente isolado do perineuro e das células de Schwann, um fator importante na regulação do microambiente da fibra nervosa. Perto da terminação distal do axônio, o endoneuro fica reduzido a algumas fibras reticulares envolvidas pela lâmina basal das células de Schwann do axônio.

Classificação Funcional dos Nervos

Funcionalmente, as fibras nervosas são classificadas em *sensitivas (aférentes)* e *motoras (eferentes)*.

Funcionalmente, as fibras nervosas estão segregadas em fibras sensitivas (**aférentes**) e fibras motoras (**eferentes**). As fibras nervosas sensitivas levam informações sensitivas das áreas cutâneas do corpo e das vísceras para o SNC, onde são processadas. As fibras nervosas motoras têm origem no SNC e levam impulsos motores para os órgãos **efetores**. As raízes sensitivas e as raízes motoras da medula espinhal unem-se formando os **nervos periféricos mistos**, os **nervos espinhais**, que contêm fibras nervosas sensitivas e motoras.

Velocidade de Condução

A **velocidade de condução** das fibras nervosas periféricas depende de seu grau de **mielinização**. Nos nervos **miélinicos**, é somente nos nódulos de Ranvier que os íons conseguem cru-

zar a membrana plasmática do axônio, dando início à despolarização, por dois motivos:

- 1 Os canais de Na^+ sensíveis à voltagem do plasmalema do axônio agrupam-se principalmente nos nódulos de **Ranvier**.
- 2 A bainha de mielina, que cobre os internódulos, impede o movimento para fora do excesso de Na^+ do axoplasma associado ao potencial de ação.

Por isso, o excesso de íons positivos somente pode difundir-se para o nódulo seguinte, através do axoplasma, desencadeando ali a despolarização. Desta maneira, o potencial "salta" de nódulo para o nódulo seguinte, um processo denominado **condução saltatória** (ver Fig. 9.16B).

Como foi observado antes, as fibras **amielínicas** não possuem uma bainha de mielina espessa e nódulos de **Ranvier**. Estas fibras estão envolvidas por uma única camada da membrana plasmática e citoplasma da célula de Schwann, o que causa um isolamento pequeno. Além disso, os canais de Na^+ sensíveis à voltagem estão distribuídos ao longo de toda a extensão da membrana plasmática do axônio. Por isso, a propagação do impulso nas fibras amielínicas ocorre por **condução contínua**, que é mais lenta e exige mais energia do que a condução saltatória das fibras mielínicas.

Como é mostrado no Quadro 9.2, as fibras nervosas periféricas são classificadas em três grupos principais de acordo com sua velocidade de condução. Nas fibras amielínicas finas, a velocidade de condução varia de cerca de 0,5 a 2 m/s, enquanto nas fibras fortemente mielinizadas, ela varia de 15 a 120 m/s.

SISTEMA NERVOSO MOTOR SOMÁTICO E AUTÔNOMO

Funcionalmente, o componente motor está dividido nos sistemas nervosos somático e autônomo.

Funcionalmente, o componente motor do sistema nervoso está dividido em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo. O **sistema nervoso somático** leva impulsos mo-

tores para os músculos esqueléticos, enquanto o **sistema nervoso autônomo** envia impulsos motores para os músculos lisos das vísceras, músculo cardíaco e células secretoras das glândulas exócrinas e endócrinas ajudando, desta maneira, a manter a homeostasia.

Componente Motor do Sistema Nervoso Somático

A inervação dos músculos esqueléticos é dada pelos nervos somáticos.

Os músculos esqueléticos recebem impulsos nervosos motores que chegam a eles por meio dos nervos espinhais e de certos nervos cranianos do sistema nervoso somático. Os corpos celulares destas fibras nervosas estão situados no SNC. Os nervos cranianos (NC) contendo **componentes somáticos eferentes** são os NC III, NC IV, NC VI e NC XII (excluindo os nervos que suprem os músculos de origem **branquiomérica**). A maioria dos 31 pares de nervos espinhais contém componentes somáticos eferentes para os músculos esqueléticos.

Os corpos celulares dos neurônios do sistema nervoso somático localizam-se nos núcleos motores do encéfalo, ou no corno ventral da medula espinhal. Estes neurônios são multipolares e seus axônios saem do encéfalo ou da medula espinhal e se dirigem para os músculos esqueléticos através dos nervos cranianos ou dos nervos espinhais (Fig. 9.23). Eles estabelecem sinapses com os músculos esqueléticos através da placa motora (ver Cap. 8).

Sistema Nervoso Autônomo

Os nervos autônomos fornecem a inervação motora dos músculos lisos, músculo cardíaco e suprem a inervação secretomotoras das glândulas.

O **sistema nervoso autônomo (involuntário)** geralmente é definido como um sistema motor; apesar de não haver concordância universal sobre este ponto, nesta discussão ele é

QUADRO 9.2 Classificação das Fibras Nervosas Periféricas

GRUPO DE FIBRAS	DIÂMETRO (μm)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (m/s)	FUNÇÃO
Fibras do tipo A — fortemente mielinizadas	1-20	15-120	Fibras de grande velocidade: Dor aguda, temperatura, toque, pressão, propriocepção, fibras somáticas eferentes
Fibras do tipo B — menos mielinizadas	1-3	3-15	Fibras de velocidade moderada: Aferentes viscerais, pré-ganglionares autônomas
Fibras do tipo C — amielínicas	0,5-1,5	0,5-2	Fibras de baixa velocidade: Pós-ganglionares autônomas, dor crônica

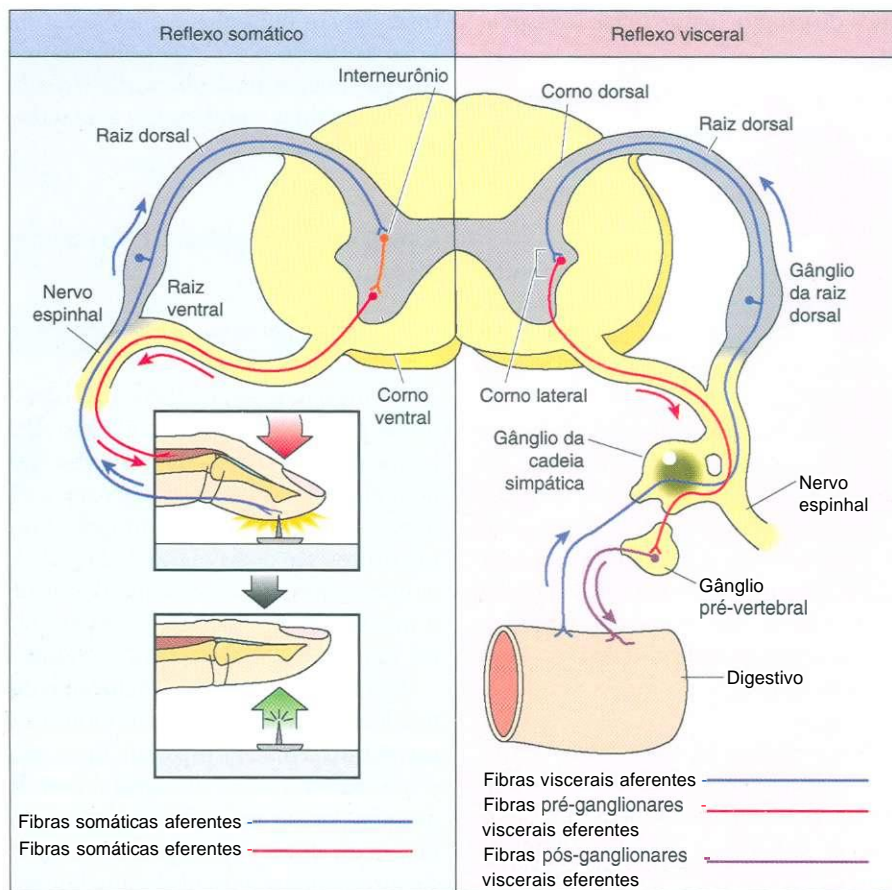


Fig. 9.23 Diagrama comparando os reflexos somático e visceral.

considerado como um sistema motor. O sistema nervoso autônomo controla as vísceras do corpo suprindo o componente **visceral geral eferente (visceral motor)** para os músculos lisos, músculo cardíaco e glândulas.

Contrastando com o sistema somático no qual um neurônio, originário do SNC, age diretamente sobre o órgão efector, o sistema nervoso autônomo possui dois neurônios entre o SNC e o órgão efector. Além disso, as sinapses entre as fibras pós-ganglionares e os órgãos efetores diferem nos dois sistemas. Também diferentemente do sistema somático, as fibras pós-ganglionares do sistema autônomo se espalham e o neurotransmissor se difunde por alguma distância até as células efectoras contribuindo, desta maneira, para causar efeitos mais prolongados e mais difusos do que no sistema somático. As células musculares lisas estimuladas pelo neurotransmissor ativam células musculares lisas adjacentes a se **contraírem** transmitindo a informação através de junções comunicantes.

Os corpos celulares dos primeiros neurônios da cadeia autônoma estão localizados no SNC e, usualmente, seus axônios são mielínicos, enquanto os corpos celulares dos segundos neurônios estão localizados nos gânglios autônomos, fora do SNC, e seus axônios geralmente são amielínicos, apesar de eles sempre estarem envolvidos por células de Schwann. Nestes gânglios que os axônios das **fibras pré-ganglionares** (primeiros neurônios) estabelecem sinapse com os **corpos celulares pós-**

ganglionares multipolares (segundos neurônios), cujos axônios, subsequentemente, saem dos gânglios para dirigirem-se aos órgãos efetores (músculo liso, músculo cardíaco e glândulas). As fibras pré-ganglionares estabelecem sinapses **uma única vez** e somente com corpos celulares de neurônios pós-ganglionares.

O sistema nervoso autônomo está subdividido em duas divisões funcionalmente distintas (Fig. 9.24):

- 1 O **sistema nervoso simpático** geralmente prepara o corpo para a ação aumentando a respiração, pressão sanguínea, ritmo cardíaco e fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos, dilatando as pupilas dos olhos e, em geral, tornando mais lenta a função das vísceras.
- 2 O **sistema nervoso parassimpático** tende a agir funcionalmente como um antagonista do sistema simpático, pois diminui a respiração, pressão sanguínea e ritmo cardíaco, reduz o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos, contrai as pupilas e, em geral, aumenta as ações e funcionamento do sistema visceral. Portanto, o sistema nervoso parassimpático induz a homeostasia, enquanto o sistema nervoso simpático prepara o corpo para a "luta ou fuga" (ver adiante).

Como os componentes viscerais do corpo são **inervados** por ambas as divisões do sistema nervoso autônomo, na saúde estes dois sistemas estão em equilíbrio.

Divisão simpática

Divisão parassimpática

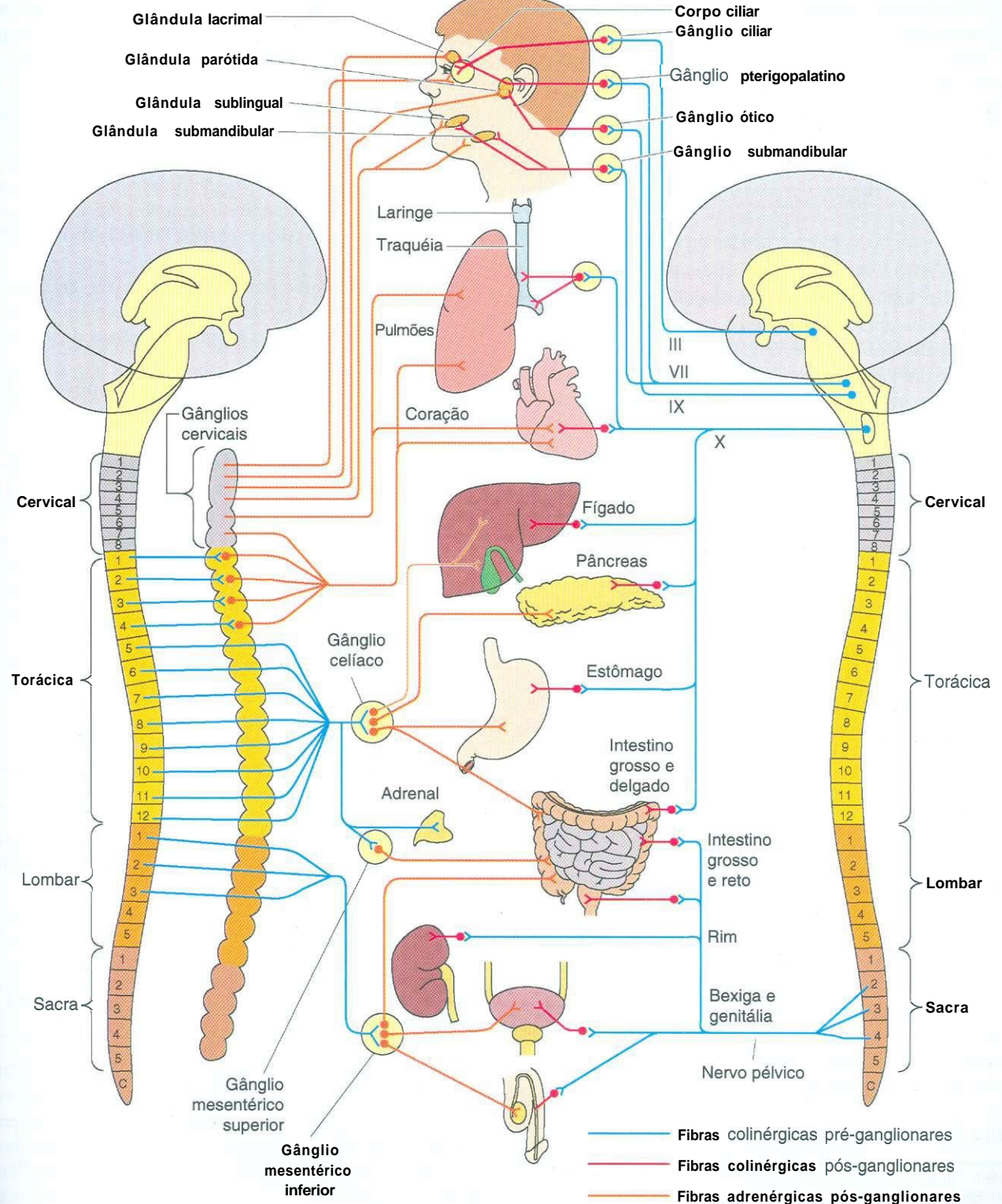


Fig. 9.24 Diagrama esquemático do sistema nervoso autônomo. *Esquerda*, Divisão simpática. *Direita*, Divisão parassimpática.

A **acetilcolina** é o neurotransmissor de todas as sinapses entre as fibras pré-ganglionares e pós-ganglionares, e entre as terminações pós-ganglionares parassimpáticas e os órgãos efetores. A **noradrenalina** é o neurotransmissor das sinapses entre as fibras simpáticas pós-ganglionares e os órgãos efetores. Geralmente, as fibras pré-ganglionares do sistema simpático são curtas, mas as fibras pós-ganglionares são longas. Já no sistema parassimpático, as fibras pré-ganglionares são longas, enquanto as fibras pós-ganglionares são curtas.

Sistema Nervoso Simpático

O efeito do sistema nervoso simpático é preparar o corpo para a "fuga ou luta".

O sistema nervoso simpático tem origem nos segmentos torácico e lombar superior (T1 a L2) da medula espinhal. Por este motivo, o sistema nervoso simpático é, por vezes, denominado **segmento toracolombar** (ver Fig. 9.24). Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares são células pequenas, fusiformes, que se originam no corno lateral da medula espinhal, seus axônios saem da medula através das raízes ventrais unindo-se ao nervo espinhal. Depois de um curto trajeto, suas fibras abandonam o nervo periférico, através do ramo branco comunicante, e penetram em um dos gânglios da cadeia paravertebral.

Tipicamente, o neurônio pré-ganglionar faz sinapse com o corpo celular de um dos neurônios multipolares pós-ganglionares localizados no gânglio associado ao segmento da medula espinhal, ou ascende ou desce pelo tronco simpático estabelecendo sinapse com uma célula de outro gânglio desta cadeia. Entretanto, algumas fibras pré-ganglionares não estabelecem sinapse com a cadeia ganglionar, mas passam por ela e penetram na cavidade abdominal formando os nervos esplâncnicos. Lá, elas procuram gânglios colaterais localizados ao longo da aorta abdominal e estabelecem sinapses com os corpos celulares de fibras pós-ganglionares localizadas ali.

Os axônios de neurônios pós-ganglionares localizados na cadeia ganglionar saem dos gânglios através dos ramos comunicantes cinzentos, tornam a entrar nos nervos periféricos e se distribuem pelos órgãos efetores periféricos (i.e., glândulas sudoríparas, vasos sanguíneos, músculo dilatador da pupila, músculo cardíaco, árvore brônquica, glândulas salivares e músculo eretor do pêlo).

Os axônios dos neurônios pós-ganglionares localizados nos gânglios colaterais saem destes gânglios e acompanham uma infinidade de vasos sanguíneos até as vísceras, onde estabelecem sinapses com os órgãos efetores (i.e., vasos sanguíneos e músculos lisos e glândulas das vísceras).

Sistema Nervoso Parassimpático

O efeito do sistema nervoso parassimpático é o de preparar o corpo para "descansar ou digerir".

O sistema nervoso parassimpático se origina no encéfalo e nos segmentos sacros da medula espinhal (S2 a S4); por este motivo, o sistema parassimpático é denominado **segmento craniosacro** (ver Fig. 9.24).

Os corpos celulares dos **neurônios parassimpáticos pré-ganglionares**, que se originam no encéfalo, estão localizados nos **núcleos viscero-motores** dos quatro nervos cranianos que conduzem componentes viscerais motores (III, VII, IX e X).

Os axônios das **fibras parassimpáticas pré-ganglionares** dos nervos cranianos III, VII e IX dirigem-se para **gânglios parassimpáticos (terminais)** localizados fora da caixa craniana, onde estabelecem sinapses com corpos celulares de **neurônios parassimpáticos pós-ganglionares** localizados nos gânglios. Usualmente, os axônios destes nervos são conduzidos pelo nervo craniano V para os órgãos efetores nos quais atuam, incluindo glândulas salivares e glândulas mucosas, enquanto o nervo craniano III conduz fibras parassimpáticas pós-ganglionares para o músculo ciliar e para os músculos do esfíncter da pupila.

Os axônios das **fibras parassimpáticas pré-ganglionares** do nervo craniano X dirigem-se para o tórax e abdômen antes de estabelecer sinapses nos gânglios terminais dentro das vísceras respectivas.

Os axônios dos **nervos parassimpáticos pós-ganglionares** estabelecem sinapses com as glândulas, músculos lisos e músculo cardíaco.

Os corpos celulares dos **nervos parassimpáticos pré-ganglionares** originários dos segmentos da medula espinhal sacra localizam-se no segmento lateral do corno ventral e saem através da raiz ventral junto com os nervos sacros. De lá, os axônios dirigem-se para os gânglios terminais (**plexos de Meissner e Auerbach**) situados nas paredes do trato gastrointestinal inferior, onde estabelecem sinapses com os corpos celulares de **neurônios parassimpáticos pós-ganglionares**.

Os axônios dos **neurônios pós-ganglionares** fazem sinapse com órgãos efetores nas vísceras da parede abdominal inferior e da pelve.

GÂNGLIOS

Os **gânglios** são agregações de corpos celulares de neurônios localizados fora do SNC. Há dois tipos de gânglios, **sensitivos** e **autônomos**.

Gânglios Sensitivos

Os gânglios sensitivos abrigam os corpos celulares de neurônios sensitivos.

Os **gânglios sensitivos** estão associados aos nervos cranianos V, VII, IX e X e a cada um dos nervos espinhais que saem da medula espinhal. Um gânglio sensitivo de um nervo craniano aparece como uma intumescência do nervo dentro da caixa craniana ou em sua saída desta. Geralmente, os gânglios são identificados por nomes específicos relacionados aos nervos. Os gânglios sensitivos dos nervos espinhais são denominados **gânglios da raiz dorsal**. Os gânglios sensitivos abrigam corpos celulares unipolares (pseudounipolares) dos nervos sensitivos envolvidos por **células capsulares** cubóides. Essas células capsulares são, então, circundadas por uma cápsula de tecido

conjuntivo composto por **células satélites** e colágeno. O endoneuro de cada axônio é contínuo com o tecido conjuntivo que envolve o gânglio. Em suas terminações, os prolongamentos periféricos dos neurônios possuem receptores especializados que lhes permitem transduzir vários tipos de estímulos vindos dos ambientes interno e externo. Os prolongamentos centrais passam do gânglio, sem estabelecer sinapses, para o encéfalo, por dentro dos nervos cranianos, ou, por dentro dos nervos espinhais, para a medula espinhal. No encéfalo e na medula espinhal eles terminam em outros neurônios que processam estes impulsos.

Gânglios Autônomos

Os gânglios autônomos alojam corpos celulares de nervos autônomos pós-ganglionares.

Por definição, os corpos das células nervosas dos **gânglios autônomos** têm função motora, pois eles causam a contração do músculo liso ou cardíaco, ou secreção glandular. No sistema simpático, as **fibras simpáticas pré-ganglionares** estabelecem sinapses com os corpos celulares simpáticos pós-ganglionares dos gânglios simpáticos localizados nos **gânglios da cadeia simpática**, adjacente à medula espinhal, ou nos **gân-**

glios colaterais, situados ao longo da aorta abdominal. Os **nervos simpáticos pós-ganglionares**, originários destes gânglios, distribuem-se, em sua maior parte, pelos nervos periféricos aos quais se juntam depois de sair dos gânglios. Eles terminam nos órgãos efetores que inervam.

No sistema parassimpático, as **fibras parassimpáticas pré-ganglionares** originam-se em um de dois lugares: de alguns nervos cranianos, ou de alguns segmentos da medula espinhal sacra. Estas fibras estabelecem sinapses com corpos celulares pós-ganglionares (Fig. 9.25) localizados nos **gânglios terminais**. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares, originárias dos núcleos dos nervos cranianos que conduzem fibras parassimpáticas, estabelecem sinapses em um de quatro **gânglios terminais** localizados na cabeça (exceto os do nervo craniano X). Os gânglios terminais associados ao nervo craniano X e às fibras pré-ganglionares da medula espinhal sacra localizam-se na parede das vísceras.

Os **nervos parassimpáticos pós-ganglionares** originários dos gânglios terminais da cabeça saem dos gânglios e, em geral, juntam-se ao nervo trigêmeo (V) através do qual distribuem-se pelos órgãos efetores. Estes nervos parassimpáticos pós-ganglionares, localizados nas paredes das vísceras, vão diretamente para os órgãos efetores localizados nestas vísceras.

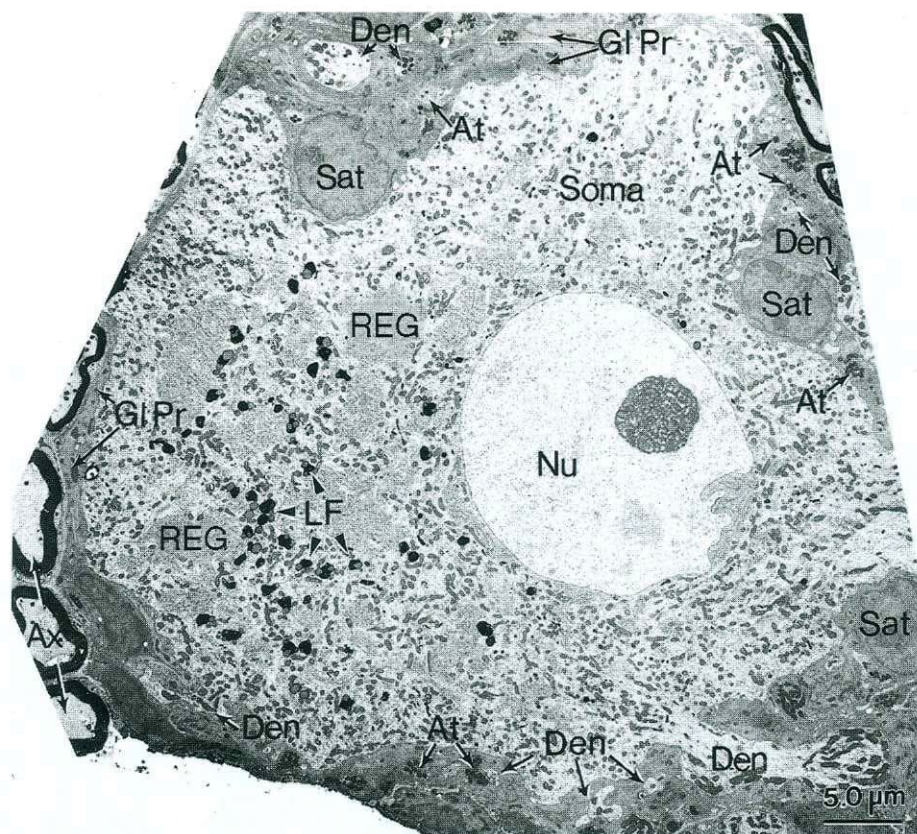


Fig. 9.25 Micrografia eletrônica do gânglio ciliar. At, terminação do axônio; Ax, axônio; Den, dendrito; GIPr, receptor do peptídeo gástrico inibidor; LF grânulos de lipofusina; Nu, núcleo; REG, retículo endoplasmático granular; Sat, células satélite. (De May PJ, Warren S: Ultrastructure of the macaque ciliary ganglion. J Neurocytol 22:1.073-1.095, 1993.)

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O **sistema nervoso central**, encéfalo e medula espinhal, é constituído pela substância branca e pela substância cinzenta sem a **interposição** de elementos do tecido conjuntivo; por isso, o SNC **tem** a consistência de um gel **semi-sólido**.

A **substância branca** é constituída principalmente por fibras nervosas mielínicas, algumas fibras amielínicas e células da **neuróglia**; sua cor branca resulta da abundância de mielina que envolve os axônios. A **substância cinzenta** é constituída por agregações de corpos celulares **neurona**is, dendritos e partes amielínicas de axônios, assim como células da **neuróglia**; a ausência de mielina é responsável pela cor cinzenta destas regiões do tecido vivo.

Os axônios, dendritos e prolongamentos **neuroglia**is formam uma rede entrelaçada de tecido neural denominado **neurópilo** (Fig. 9.26). Em algumas regiões, acúmulos de corpos de células neuronais, contidos dentro da substância branca, são denominados **núcleos**, enquanto sua contraparte no sistema nervoso periférico é denominada **gânglios**.

A substância cinzenta do encéfalo está situada na periferia (**córtex**) do cérebro e do cerebelo e também forma os gânglios basais profundos, enquanto a substância branca está colocada abaixo do córtex e envolve os gânglios basais. O inverso é verdadeiro na medula espinhal; a substância branca está situada na periferia da medula espinhal, enquanto a substância cinzenta

está situada mais profundamente, onde aparece sob a forma de um **H**, em secção transversal. Um pequeno **canal central**, revestido por **células do epêndima** e representando a luz do tubo neural original, fica no centro da barra transversal do **H**. As barras verticais superiores do **H** representam os **cornos dorsais** da medula espinhal, que recebem os prolongamentos centrais dos neurônios sensitivos cujos corpos celulares estão situados no **gânglio da raiz dorsal**. Os corpos celulares de **interneurônios** também estão localizados nos cornos laterais. Os corpos celulares de **interneurônios** (**neurônios internunciais** ou **neurônios intercalares**) originam-se no SNC e estão totalmente confinados nele, onde formam redes de comunicação para a integração entre neurônios sensitivos e motores. Os interneurônios constituem a vasta maioria dos neurônios do corpo. As barras verticais inferiores do **H** representam os **cornos ventrais** da medula espinhal, que contêm os corpos de neurônios motores multipolares cujos axônios saem da medula espinhal através das raízes ventrais.

Meninges

As três coberturas de tecido conjuntivo do encéfalo e da medula espinhal constituem as **meninges**. A camada mais externa constitui a **dura-máter**, a camada intermediária a **aracnóide**, e a camada mais interna das meninges é a **pia-máter** (Fig. 9.27).



Fig. 9.26 Micrografia eletrônica de sinapses axodendríticas. (De Jennes L, Traurig HH, Conn PM: Atlas of the Human Brain. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995.)

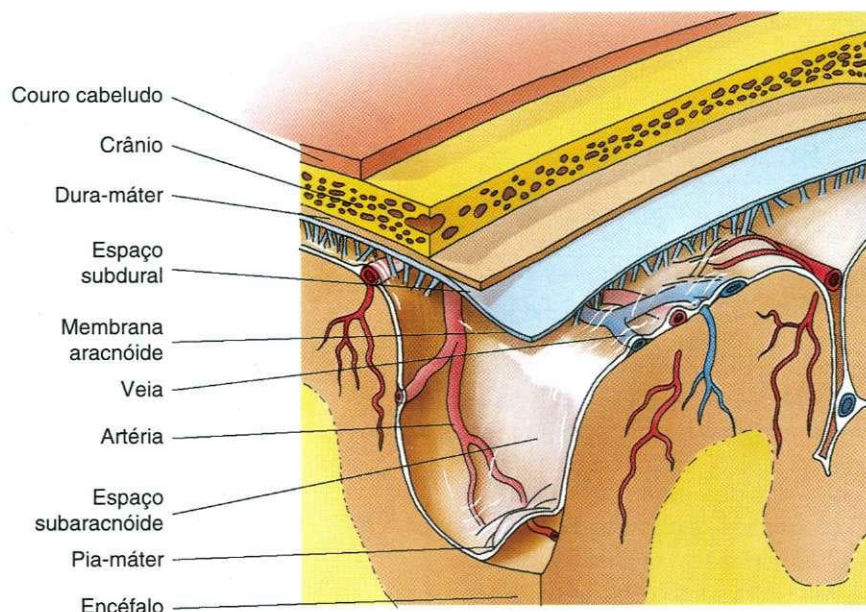


Fig. 9.27 Diagrama do crânio e das camadas das meninges que cobrem o encéfalo.

Dura-Máter

A dura-máter é a camada densa mais externa das meninges.

A **dura-máter**, que recobre o encéfalo, é um tecido conjuntivo colagenoso denso constituído por duas camadas intimamente apostas, no adulto. A **dura-máter periosteia**, a camada mais externa, é constituída por células osteoprogenitoras, fibroblastos e feixes organizados de fibras colágenas presas de um modo frouxo à superfície interna do crânio, exceto nas suturas e na base do crânio, locais em que estão presas de um modo firme. Como o nome implica, a dura-máter periosteia funciona como a superfície interna do periosteio do crânio e, como tal, é bem vascularizada.

A camada interna da dura, a **dura-máter meníngea**, é constituída por fibroblastos com citoplasma fortemente corado, prolongamentos longos, núcleos ovóides e camadas em lâminas de fibras de colágeno. Esta camada também contém pequenos vasos sanguíneos.

Uma camada de células interna à dura-máter meníngea, denominada **camada de células da borda**, é constituída por fibroblastos achatados dotados de longos prolongamentos que, ocasionalmente, prendem-se uns aos outros por desmossomos e junções comunicantes. As fibras de colágeno estão ausentes desta camada, mas, em seu lugar, um material extracelular amorfo, floculento (que se acredita ser um **proteoglicano**) envolve os fibroblastos e se estende para a interface entre esta camada e a dura-máter meníngea.

A **dura-máter da coluna vertebral** não está aderida às paredes do canal vertebral; ela forma um tubo contínuo do forame magno ao segundo segmento do sacro e é perfurada pelos nervos espinhais. O **espaço epidural**, o espaço entre a dura e as paredes ósseas do canal vertebral, está cheio de gordura epidural e por um plexo venoso.

Aracnóide

A aracnóide é a camada intermediária das meninges.

A camada **aracnóide** das meninges é avascular, apesar de vasos sanguíneos passarem por ela. Esta camada intermediária das meninges é constituída por fibroblastos, fibras colágenas e algumas fibras elásticas. Os fibroblastos formam junções comunicantes e desmossomos uns com os outros. A aracnóide é composta por duas regiões. A primeira é uma membrana achatada, semelhante a uma lâmina, em contato com a dura. A segunda é uma região mais profunda, semelhante a uma teia composta pelas **células trabeculares da aracnóide** (fibroblastos modificados) dispostas frouxamente, juntamente com algumas fibras de colágeno, formando trabéculas em contato com a pia-máter situada abaixo. Estas trabéculas da aracnóide ocupam o **espaço subaracnóide**, isto é, o espaço entre a parte semelhante a uma lâmina da aracnóide e a pia. As células trabeculares da aracnóide têm prolongamentos longos, que se prendem uns aos outros através de desmossomos e junções comunicantes.

A interface entre a dura e a aracnóide, o **espaço subdural**, é considerado um "espaço potencial", pois somente aparece após lesão que cause hemorragia subdural quando, então, o sangue força a separação destas duas camadas.

Ao se dirigirem para a pia-máter vascular, os vasos sanguíneos perfuram a aracnóide. Entretanto, estes vasos estão isolados, tanto da aracnóide como do espaço subaracnóide, por um revestimento fechado formado por fibroblastos modificados, derivados da aracnóide. Em algumas regiões, a aracnóide se estende através da dura formando as **vilosidades aracnóides**, que fazem protrusão nos espaços ligados à luz dos seios venosos da dura. Estas regiões especializadas da aracnóide funcionam transportando LCR do espaço subaracnóide para o sistema venoso. Com a idade, as vilosidades aumentam e tornam-se locais de depósito de cálcio.

É difícil distinguir a interface entre a aracnóide e a pia-máter; por isso, estas duas camadas são frequentemente denominadas **pia-aracnóide**, sendo ambas as superfícies cobertas por uma delgada camada de células **epitelióides** pavimentosas compostas por fibroblastos modificados.

Pia-Máter

A pia-máter, a camada mais interna das meninges, é altamente vascularizada e está em contato íntimo com o encéfalo.

A **pia-máter**, a camada mais interna das meninges, está intimamente associada ao tecido encefálico, acompanhando todos os seus contornos. Entretanto a pia-máter não chega a entrar em contato com o tecido nervoso, pois sempre há uma delgada camada de prolongamentos **neurogliais** interposta entre eles.

A pia-máter é constituída por uma delgada camada de fibroblastos modificados, achatados, que se assemelham às células trabeculares da aracnóide. Os vasos sanguíneos, abundantes nesta camada, estão envolvidos por células da pia entremeadas com macrófagos, mastócitos e linfócitos. Entre a pia e o tecido nervoso, há delicadas fibras colágenas e elásticas.

A pia-máter está totalmente separada do tecido nervoso subjacente por células da **neuróglia**. Os vasos sanguíneos ao penetrar no tecido nervoso estão cobertos pela pia-máter, depois perdem esta cobertura ao se tornarem **capilares contínuos** característicos do SNC. Dentro do tecido nervoso, os capilares estão cobertos pelos pés vasculares dos astrócitos e não pela pia-máter.

Barreira Hematoencefálica

A livre passagem de determinadas substâncias transportadas pelo sangue para o tecido nervoso é impedida pelas células endoteliais dos capilares do SNC.

Uma barreira altamente seletiva, denominada **barreira hematoencefálica**, impede a passagem de determinadas substâncias transportadas pelo sangue para o tecido nervoso do SNC. Esta barreira é estabelecida pelas células endoteliais que revestem os **capilares contínuos** presentes no SNC. Estas células endoteliais formam **zônulas** de oclusão entre elas, retardando o fluxo de materiais por entre as células. Além disso, estas células endoteliais têm relativamente poucas vesículas **pinocíticas** e o tráfego vesicular está quase totalmente restrito ao **transporte mediado por receptor**.

Macromoléculas injetadas no sistema vascular não conseguem penetrar nos espaços intercelulares do SNC; inversamente, macromoléculas injetadas nos espaços intercelulares do SNC não conseguem chegar à luz dos capilares. Entretanto, algumas substâncias, tais como oxigênio, água e dióxido de carbono e outros materiais pequenos e solúveis em lipídios, incluindo algumas drogas, podem atravessar facilmente a barreira hematoencefálica. Moléculas como glicose, aminoácidos, algumas vitaminas e nucleotídeos são transferidos através da barreira hematoencefálica por proteínas carregadoras específicas, muitas por meio de difusão facilitada. Íons também cruzam a barreira hematoencefálica através de canais de íons por meio de

transporte ativo. As necessidades de energia para este processo são satisfeitas pela presença de um grande número de mitocôndrios no citoplasma das células endoteliais.

Os capilares do SNC estão envolvidos por lâminas basais bem definidas que, por sua vez, estão quase completamente envolvidas pelos pés vasculares de numerosos astrócitos, coletivamente denominados **limitante glial perivascular**. Acredita-se que estes astrócitos auxiliem o transporte de **metabólitos** dos vasos sanguíneos para os neurônios. Adicionalmente, os astrócitos retiram excesso de K^+ e de neurotransmissores do ambiente neuronal mantendo, desta maneira, o equilíbrio neuroquímico do meio ambiente extracelular do SNC.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Por causa da grande **seletividade** da barreira hematoencefálica, antibióticos, algumas drogas terapêuticas e alguns neurotransmissores (p.ex., dopamina) não conseguem atravessá-la. A perfusão de uma solução **hipertônica** de **manitol** abre, transitoriamente, as junções de oclusão entre as células endoteliais dos capilares possibilitando a administração de drogas terapêuticas. Estas drogas também podem ser ligadas a anticorpos criados contra **receptores de transferrina** das células endoteliais dos capilares, tornando possível seu transporte através da barreira hematoencefálica e para o SNC.

Em algumas doenças do SNC (p.ex., acidente vascular cerebral, infecção, tumores), a integridade da barreira hematoencefálica fica comprometida, o que resulta no acúmulo de toxinas e metabólitos estranhos no ambiente extracelular.

Plexo Coróide

O plexo coróide, constituído por dobras da pia-máter dentro dos ventrículos encefálicos, produz o LCR.

As dobras da pia-máter, que contêm um grande número de capilares fenestrados e são envolvidas por um epitélio cubóide simples (**ependimário**) que as reveste, estendem-se pelos ventrículos encefálicos, terceiro, quarto e laterais, formando o **plexo coróide** (Fig. 9.28). O plexo coróide produz o LCR, que enche os ventrículos encefálicos e o canal central da medula espinhal. O LCR banha o SNC ao circular pelo espaço subaracnóideo. Apesar de mais da metade do LCR ser produzido pelo plexo coróide, há evidência de que o parênquima de várias outras regiões do encéfalo produz uma quantidade substancial de LCR, que se difunde através do revestimento ependimário e penetra nos ventrículos.

Líquido Cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano banha, nutre e protege o encéfalo e a medula espinhal.

O plexo coróide produz de 14 a 36 ml/hora de LCR, levando a sua substituição total cerca de quatro a cinco vezes por dia. O

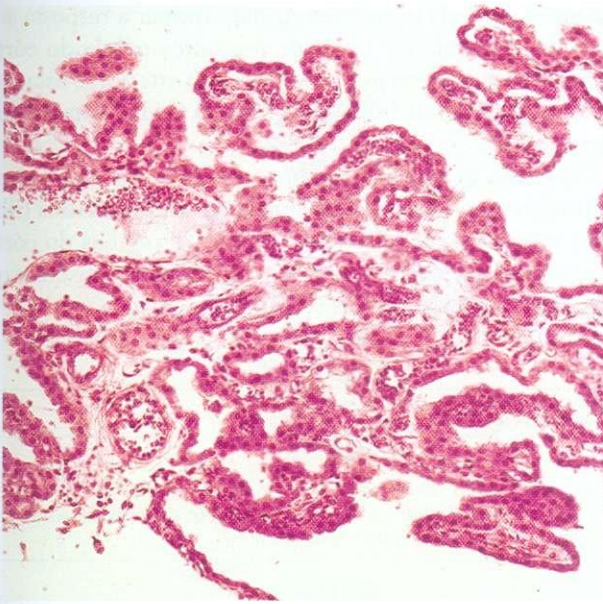


Fig. 9.28 Micrografia óptica do plexo coróide (270X). Observar os capilares e o epitélio cubóide simples do plexo coróide.

LCR circula pelos ventrículos encefálicos, espaço subaracnóideo, espaço perivascular e canal central da medula espinhal. O LCR tem um baixo teor de proteínas, mas é rico em íons sódio, potássio e cloreto. Este líquido é claro, tem densidade baixa, e é constituído em cerca de 90% por água e íons, ele também contém algumas células descamadas e linfócitos ocasionais.

O LCR é importante para a atividade metabólica do SNC porque os metabólitos do encéfalo difundem-se no LCR quando ele passa pelo espaço subaracnóideo. Ele também age como um colchão líquido dando proteção para o SNC. O LCR flui por difusão e é reabsorvido através das delgadas células das vilosidades aracnóides do seio venoso sagital superior, do qual o LCR retorna para a corrente sanguínea.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como o LCR é produzido constantemente pelo plexo coróide, a diminuição da absorção deste líquido pelas vilosidades aracnóides, ou bloqueio dos ventrículos encefálicos causa intumescimento do tecido encefálico. Esta condição, denominada **hidrocefalia**, causa o aumento da cabeça do feto e do recém-nascido, deficiência das funções mentais e musculares e quando não tratada causa morte.

BARREIRA HEMATO-LCR. A estabilidade química do LCR é mantida pela **barreira hemato-LCR**, constituída por **zônulas de oclusão** entre as células do epitélio cubóide simples. Estas junções impedem o movimento de substâncias entre células, obrigando-as a seguir o caminho **transcelular**. Desta maneira, a produção de LCR depende do transporte facilitado e ativo através do epitélio cubóide simples, resultando em diferenças na composição entre o LCR e o plasma (Quadro 9.3).

QUADRO 9.3 Comparação entre o Soro e o Líquido Cefalorraquidiano

CONSTITUINTE	SORO	LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO
Glóbulos brancos do sangue (células/ml)	0	0-5
Proteínas (g/L)	60-80	Desprezível
Glicose (mMol/L)	4,0-5,5	2,1-4,0
Na ⁺ (mMol/L)	135-150	135-150
K ⁺ (mMol/L)	4,0-5,1	2,8-3,2
Cl ⁻ (mMol/L)	100-105	115-130
Ca ²⁺ (mMol/L)	2,1-2,5	1,0-1,4
Mg ²⁺ (mMol/L)	0,7-1,0	0,8-1,3
pH	7,4	7,3

Córtex Cerebral

O córtex cerebral é responsável pelo aprendizado, memória, integração sensorial, análise da informação e início das respostas motoras.

A substância cinzenta da periferia dos hemisférios cerebrais está dobrada em **giros** e **sulcos** denominados **córtex cerebral**. Esta parte do cérebro é responsável pelo aprendizado, memória, análise de informações, início da resposta motora e integração dos sinais sensoriais.

O córtex cerebral está dividido em seis camadas compostas por neurônios, cuja morfologia é típica para cada camada. A camada mais superficial fica logo abaixo da **pia-máter**; a sexta camada, a mais profunda, faz fronteira com a substância branca do cérebro. As seis camadas, e seus componentes, são as seguintes:

- 1 A **camada molecular** é constituída principalmente por terminações nervosas, originárias de outras áreas do encéfalo, pelas **células horizontais** e **neuróglias**.
- 2 A **camada granulosa externa** contém principalmente **células granulosas** (estreladas) e células da **neuróglias**.
- 3 A **camada piramidal externa** contém células da **neuróglias** e grandes **células piramidais**, que se tornam maiores da borda externa para a interna desta camada.
- 4 A **camada granulosa interna** é uma camada delgada caracterizada por pequenas **células granulosas** (estreladas), **células piramidais**, dispostas de modo compacto, e **neuróglias**. Esta camada tem a maior densidade celular do córtex cerebral.
- 5 A **camada piramidal interna** contém as maiores **células piramidais** e **neuróglias**. Esta camada tem a menor densidade celular do córtex cerebral.
- 6 A **camada multiforme** é constituída por células de várias formas (**células de Martinotti**) e **neuróglias**.

Córtex Cerebelar

O córtex cerebelar é responsável pela harmonia dos movimentos, equilíbrio, tônus muscular e coordenação motora.

A camada de substância cinzenta localizada na periferia do cerebelo é denominada **córtex cerebelar** (Fig. 9.29). Esta parte do encéfalo é responsável pela manutenção da harmonia dos movimentos, equilíbrio, tônus muscular e coordenação dos músculos esqueléticos. Histologicamente, o córtex cerebelar é dividido em três camadas:

- 1 A **camada molecular** fica diretamente abaixo da pia-máter e contém células estreladas de localização superficial, dendritos das **células de Purkinje**, células em cesto e axônios amielínicos da camada granulosa.
- 2 A **camada das células de Purkinje** contém as grandes células de Purkinje, em forma de frasco, existentes somente no cerebelo (ver Fig. 9.4). Seus dendritos arborizados projetam-se na camada molecular e seus axônios mielinizados projetam-se na substância branca. Cada célula de Purkinje recebe centenas de milhares de sinapses, excitatórias e ini-

bitórias, que ela deve integrar para formar a resposta adequada. A célula de Purkinje é a única célula do córtex cerebelar que envia informação para o exterior, e esta sempre é um **influxo inibitório** usando GABA como neurotransmissor.

- 3 A **camada granulosa** (a camada mais profunda) é constituída por pequenas células granulosas e **glomérulos (ilhotas cerebelares)**. Os glomérulos são regiões do córtex cerebelar nas quais ocorrem as sinapses entre os axônios que chegam, ao cerebelo e as células granulosas.

REGENERAÇÃO DOS NERVOS

Ao contrário das células da neuróglia, as células nervosas não podem proliferar, mas podem regenerar seus axônios, localizados no SNP.

Os neurônios destruídos por um traumatismo não são substituídos, pois os neurônios não proliferam (apesar de ter sido sugerida a ocorrência de proliferação de alguns neurônios no SNC); por isso, a lesão ao SNC é permanente. Entretanto, quando uma fibra nervosa periférica é lesada ou seccionada, o neurônio tenta reparar o dano, regenerando o prolongamento e restaurando a função através de uma série de eventos estruturais e metabólicos, coletivamente denominados **reação axonal**.

Reações Axonais

As reações ao trauma localizam-se, de um modo característico, em três regiões do neurônio: (1) no local do dano (**mudanças locais**); (2) distais ao local do dano (**mudanças anterógradas**); e (3) proximais ao local do dano (**mudanças retrógradas**). Algumas destas mudanças ocorrem simultaneamente, enquanto outras podem ocorrer separadamente semanas ou meses mais tarde. A descrição abaixo da regeneração do nervo presume que as extremidades cortadas permanecem uma perto da outra; caso isto não aconteça, a regeneração não será bem-sucedida (Fig. 9.30).

Reação Local

A reação local à lesão envolve reparação e remoção de detritos por células da neuróglia.

As extremidades rotas do axônio se retraem afastando-se uma da outra, e a membrana cortada de cada coto funde-se fechando a extremidade aberta e impedindo a perda de axoplasma. Cada extremidade seccionada começa a expandir-se por causa do acúmulo de material trazido pelo axoplasma. Macrófagos e fibroblastos infiltram a área lesada, secretam citocinas e fatores de crescimento, e supra-regulam a expressão destes receptores. Macrófagos invadem a lâmina basal e, ajudados de um modo limitado pelas células de Schwann, fagocitam os detritos.

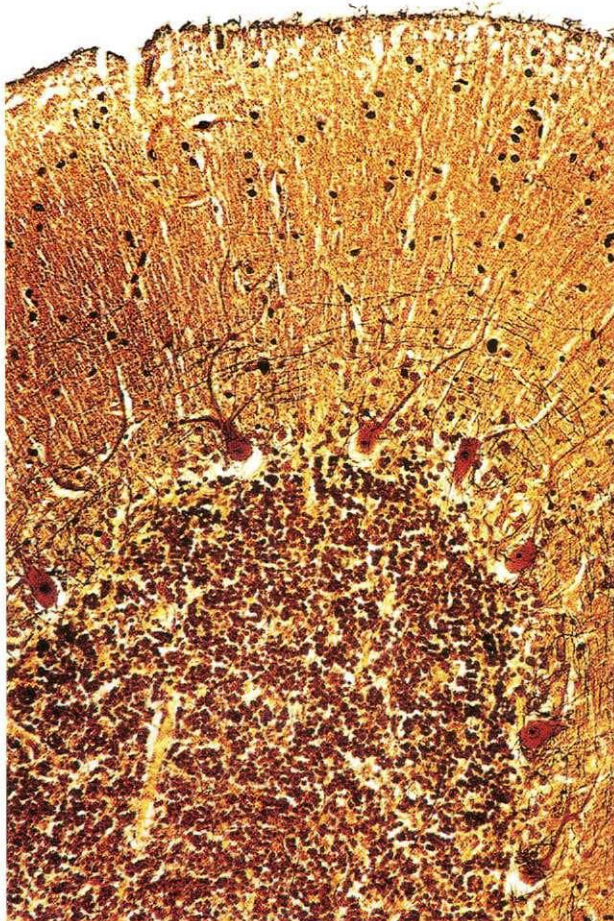


Fig. 9.29 Micrografia óptica do cerebelo mostrando suas camadas (132X). Notar especialmente as células de Purkinje salientes.

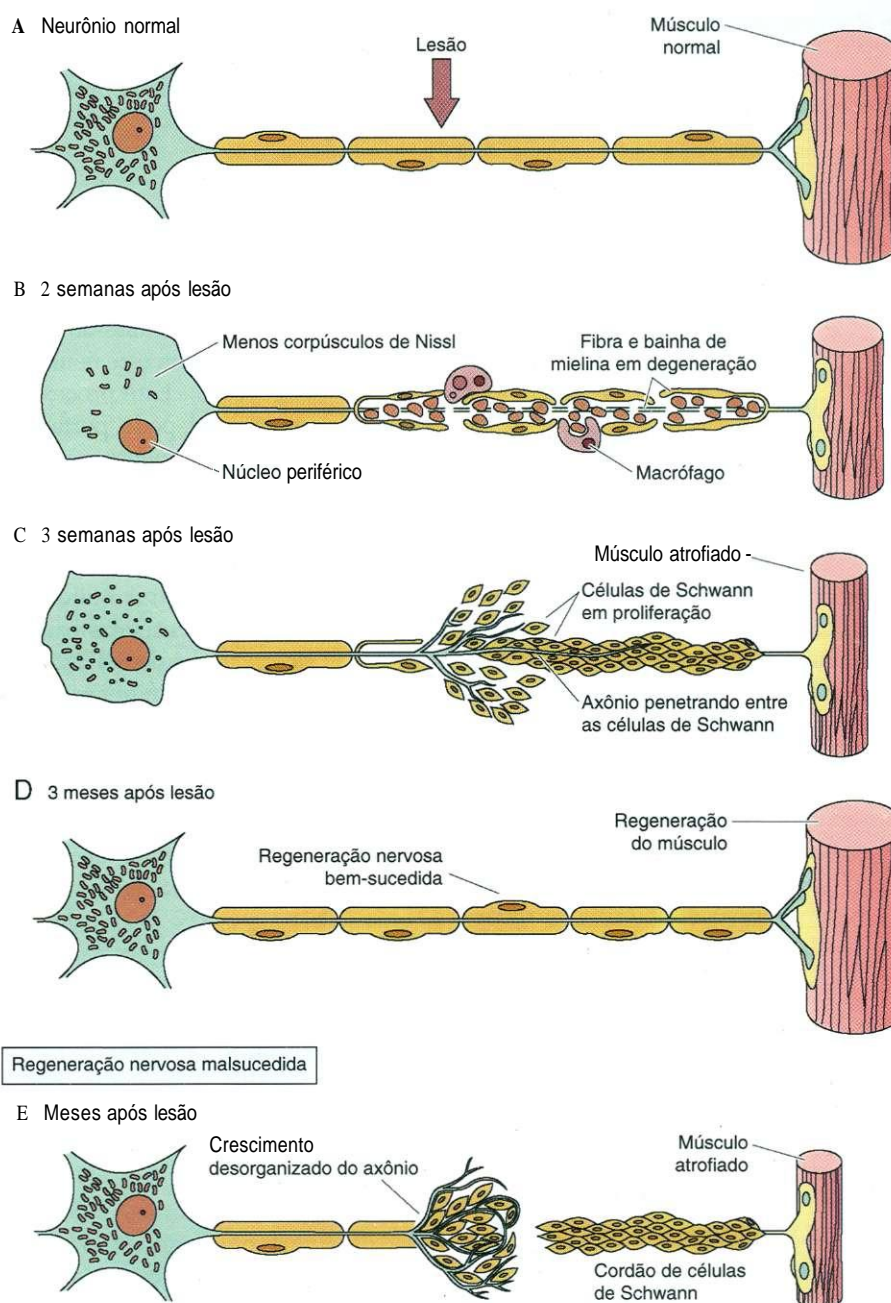


Fig. 9.30 Diagrama esquemático da regeneração nervosa.

Reação Anterógrada

A porção do axônio distal à lesão degenera e é fagocitada.

O axônio sofre mudanças anterógradas da seguinte maneira:

- 1 A terminação do axônio se hipertrofia e degenera dentro de uma semana; conseqüentemente, acaba o contato com a membrana pós-sináptica. Células de Schwann proliferam e fagocitam os restos da terminação do axônio, e as células de Schwann recém-formadas ocupam o espaço sináptico.

- 2 A porção distal do axônio sofre **degeneração walleriana (degeneração ortógrada)**, na qual o axônio e a mielina distais à lesão se desintegram, células de Schwann se desdiferenciam e a síntese de mielina é interrompida. Além disso, macrófagos e, em certa extensão, células de Schwann fagocitam os restos desintegrados.
- 3 Células de Schwann proliferam formando uma coluna de células de Schwann (**tubos de Schwann**) contidos dentro da lâmina basal original do endoneuro.

Reação Retrógrada e Regeneração

A porção proximal do axônio lesado degenera e, a seguir, ocorre o brotamento de um novo axônio cujo crescimento é orientado pelas células de Schwann.

A parte do axônio proximal à lesão passa pelas seguintes transformações:

- 1 O pericário do neurônio lesado se hipertrofia, seus corpos de Nissl se dispersam e seu núcleo fica deslocado. Estes eventos, denominados **cromatólise**, podem durar vários meses. Enquanto isso, o soma produz ativamente ribossomos livres e sintetiza proteínas e várias macromoléculas, incluindo ácido ribonucleico (RNA). Durante este período, o coto proximal do axônio e a mielina que o envolve degeneram até o axônio colateral mais próximo.
- 2 Vários "brotos" do axônio emergem do coto proximal do axônio, penetram no endoneuro, e são dirigidos pelas células de Schwann para sua célula-alvo. Para que a regeneração ocorra, devem estar presentes células de Schwann, macrófagos e fibroblastos, assim como a lâmina basal. Estas células produzem fatores de crescimento e citocinas e supram-regulam a expressão dos receptores destas moléculas sinalizadoras.
- 3 O broto é dirigido pelas células de Schwann que se rediferenciam e começam a produzir mielina em torno do axônio em crescimento, ou, nos axônios amielínicos, formam

uma bainha de células de Schwann. O broto que alcança primeiro a célula-alvo forma uma sinapse, enquanto os outros brotos degeneram. O processo de regeneração progride de 3 a 4 mm/dia.

Degeneração Transneuronal

A célula nervosa exerce uma **influência trófica** sobre as células com as quais está em contato. Quando o neurônio morre, algumas vezes suas células-alvo se atrofiam e degeneram, ou outras células que têm este neurônio como alvo também se atrofiam e degeneram. Este processo, denominado **degeneração transneuronal**, pode, portanto, ser anterógrado ou retrógrado, mas ocorre somente com pequena frequência.

Regeneração do Sistema Nervoso Central

A regeneração do SNC é muito menos provável do que no SNP por causa da ausência das bainhas de tecido conjuntivo no SNC. Células lesadas do SNC são fagocitadas por macrófagos especiais, denominados **microglia**, e o espaço liberado pela fagocitose é ocupado pela proliferação de células da glia, que formam uma massa celular denominada **cicatriz glial**. Acredita-se que as massas de células da glia prejudiquem o processo de reparação. Assim, em geral, as lesões neuronais do SNC não parecem passíveis de serem reparadas.

Sangue e Hematopoese

O sangue é um fluido viscoso, levemente alcalino (pH, 7,4), cuja cor varia de vermelho brilhante a vermelho-escuro e que corresponde a aproximadamente 7% do peso do corpo. O volume total do sangue de um adulto médio é de cerca de 5 L, e ele circula por todo o corpo, dentro dos limites do sistema circulatório. O sangue é um tecido conjuntivo especializado composto por elementos figurados — **hemácias (glóbulos vermelhos, eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos) e plaquetas** — em suspensão em um componente fluido (matriz extracelular), denominado **plasma** (Figs. 10.1 e 10.2).

O sangue é um veículo ideal para o transporte de materiais, pois circula por todo o corpo. As funções primárias do sangue incluem o transporte de nutrientes do sistema gastrointestinal para todas as células do corpo e, subsequente, levando os produtos do catabolismo destas células para órgãos específicos onde são eliminados. Numerosos outros metabólitos, produtos celulares (p. ex., hormônios e outras moléculas sinalizadoras), e eletrólitos também são levados pela corrente sanguínea para seu destino final. O oxigênio (O_2) é transportado pela hemoglobina, contida dentro das hemácias, dos pulmões para as células do organismo, enquanto o dióxido de carbono (CO_2) é transportado tanto pela hemoglobina como pelo componente fluido do plasma (como íon bicarbonato, HCO_3^- , e em sua forma livre) para ser eliminado nos pulmões.

O sangue também ajuda a regular a temperatura do corpo e a manter o equilíbrio ácido-base e osmótico dos fluidos do corpo. Finalmente, o sangue age como uma via para a migração dos glóbulos brancos entre os vários compartimentos do tecido conjuntivo do corpo.

O estado fluido do sangue exige a existência de um mecanismo de proteção, a **coagulação**, a fim de interromper o seu fluxo no caso de uma lesão à árvore vascular. O processo da coagulação é mediado pelas plaquetas e por fatores transportados pelo sangue, que fazem o sangue passar do estado de sol para o de gel.

Quando sangue é retirado do corpo e colocado em um tubo de ensaio, ele coagula, exceto quando a luz do tubo tenha sido revestida com um anticoagulante, como a heparina. Quando o sangue é centrifugado, os elementos figurados depositam-se no

fundo do tubo formando um precipitado vermelho (44%) coberto por uma delgada camada translúcida, a **camada leucocitária** (1%). O plasma fluido permanece no topo formando o sobrenadante (55%). O precipitado vermelho é constituído por hemácias, a camada leucocitária é constituída por leucócitos e plaquetas, e o conjunto dos elementos figurados é denominado **hematócrito**.

O tempo de vida limitado das células do sangue exige sua renovação constante, a fim de manter constante a população de células circulantes. O processo de formação das células do sangue a partir de precursores de células do sangue é denominado **hematopoese** (também denominado hemocitopoese).

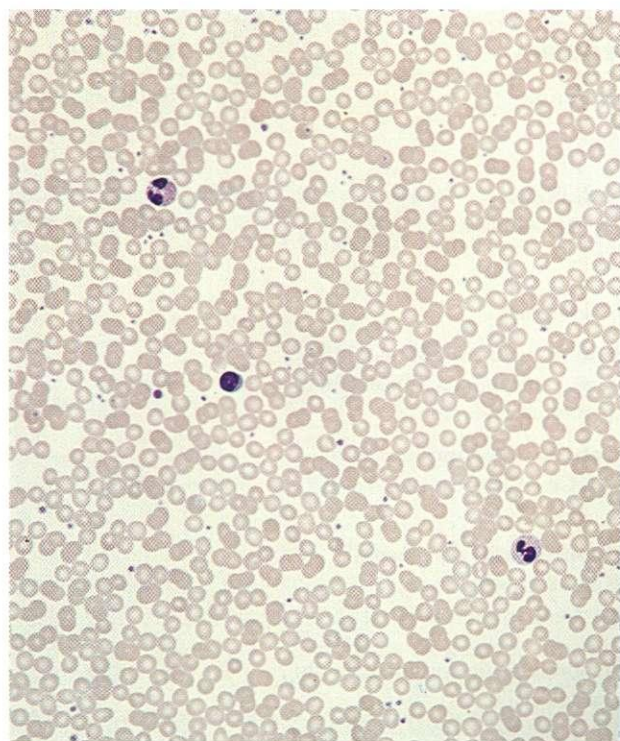


Fig. 10.1 Fotomicrografia de sangue circulante (270×).

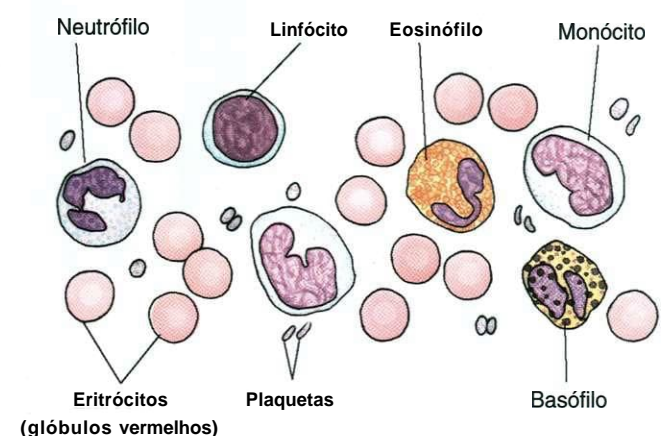


Fig. 10.2 Células e plaquetas do sangue circulante.

SANGUE

O sangue é constituído por um componente fluido (plasma) e por elementos figurados, que consistem em vários tipos de células do sangue, assim como pelas plaquetas.

O exame ao microscópio óptico das células do sangue circulante é realizado fazendo um esfregaço de uma gota de sangue sobre uma lâmina histológica, secando esta preparação ao ar e corando-a com misturas de corantes destinadas especificamente para demonstrar características típicas destas células. Os métodos atuais derivam da técnica criada no

fim do século XIX por Romanovsky, que usou uma mistura de azul de metileno e eosina. Hoje em dia, a maioria dos laboratórios usa as modificações de Wright ou de Giemsa do procedimento original, e a identificação das células do sangue baseia-se nas cores produzidas por estes corantes. O azul de metileno cora componentes celulares ácidos em azul, e a eosina cora os componentes alcalinos em rosa. Ainda outros componentes se coram em azul avermelhado por ligarem-se a **azures**, substâncias formadas pela oxidação do azul de metileno.

Plasma

O plasma é um fluido amarelado no qual células, plaquetas, compostos orgânicos e eletrólitos estão suspensos ou dissolvidos.

Durante a coagulação, alguns dos componentes orgânicos e inorgânicos saem do **plasma** integrando-se no coágulo. O fluido restante, que é diferente do plasma, tem cor amarelo-palha e é denominado **soro**.

O principal componente do plasma é a água, que constitui cerca de 90% do volume. Proteínas compõem 9% e os sais inorgânicos, íons, compostos nitrogenados, nutrientes e gases constituem o 1% restante. Os tipos, origem e funções das proteínas do sangue estão citados no Quadro 10.1.

O componente fluido do sangue sai dos capilares e de pequenas vênulas e penetra nos espaços do tecido conjuntivo formando o **fluido extracelular** que, desta maneira, tem uma composição de eletrólitos e pequenas moléculas semelhante à

QUADRO 10.1 Proteínas do Plasma			
PROTEÍNA	TAMANHO	FONTE	FUNÇÃO
Albumina	60.000-69.000 Da	Fígado	Mantém a pressão osmótica coloidal e transporta alguns metabólitos insolúveis
Globulinas			
a- e β-Globulinas	80.000-1 X 10 ⁶ Da	Fígado	Transporta íons metálicos, lipídios ligados a proteínas e vitaminas lipossolúveis
γ-Globulinas		Plasmócitos	Anticorpos da defesa imunológica
Proteínas da coagulação (p.ex., protrombina, fibrinogênio, globulina aceleradora)	Variado	Fígado	Formação de filamentos de fibrina
Proteínas do complemento C1 a C9	Variado	Fígado	Destruição de microorganismos e início da inflamação
Lipoproteínas do plasma			
Quilomícrons	100-500 μm	Células epiteliais do intestino	Transporte de triglicerídios para o fígado
Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)	25-70 nm	Fígado	Transporte de triglicerídios do fígado para as células do corpo
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	3 X 10 ⁶ Da	Fígado	Transporte de colesterol do fígado para as células do corpo

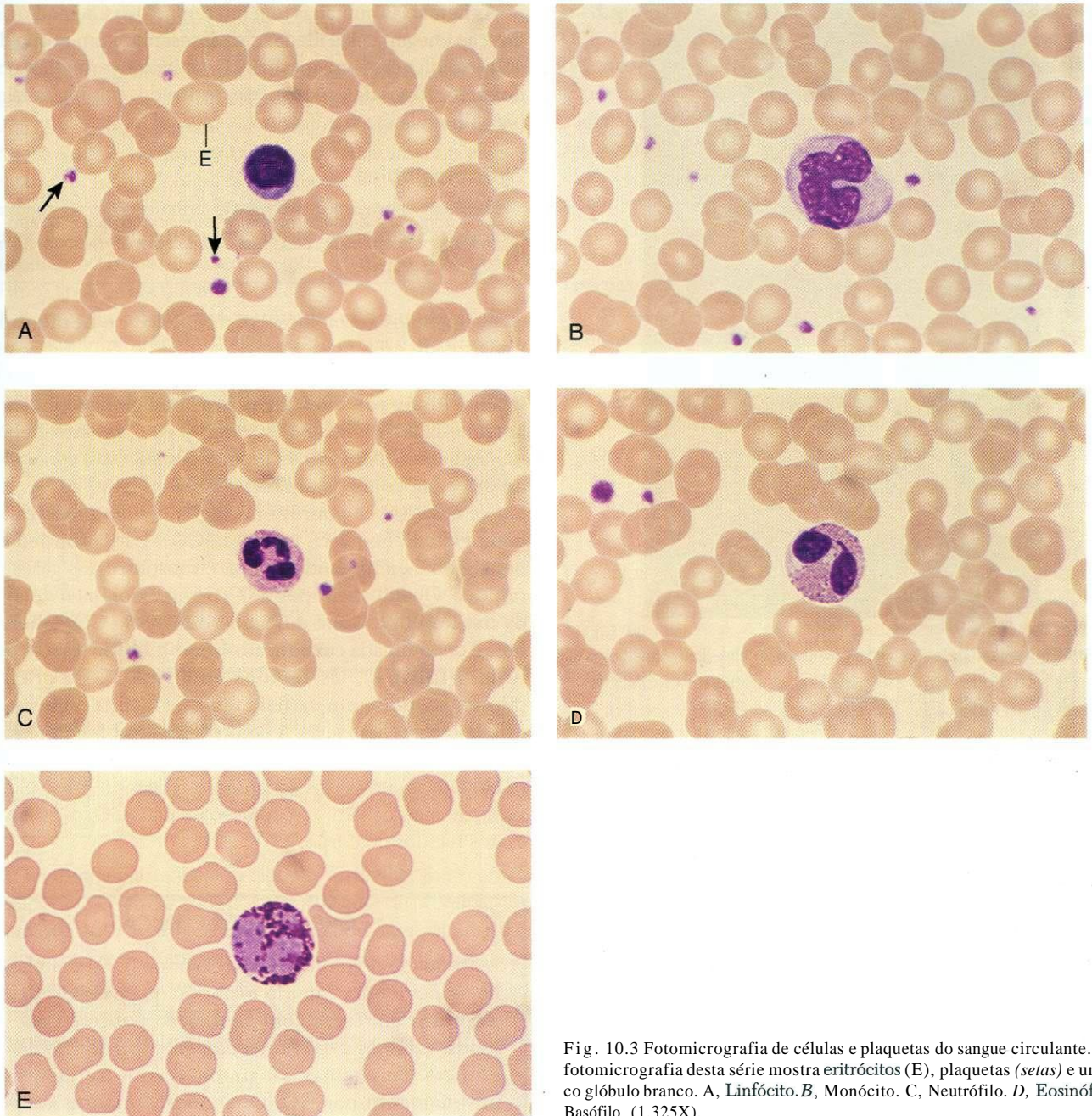


Fig. 10.3 Fotomicrografia de células e plaquetas do sangue circulante. Cada fotomicrografia desta série mostra eritrócitos (E), plaquetas (*setas*) e um único glóbulo branco. A, Linfócito. B, Monócito. C, Neutrófilo. D, Eosinófilo. E, Basófilo (1.325X).

do plasma. Entretanto, a concentração de proteínas do fluido extracelular é muito mais baixa do que a do plasma, pois é difícil, até mesmo para pequenas proteínas como a albumina, cruzar o revestimento endotelial de um capilar. Realmente, a albumina é a principal responsável pela **pressão osmótica coloidal** do sangue, ou seja, a força que mantém normais o volume do sangue e do fluido intersticial.

Elementos Figurados

As hemácias, glóbulos brancos e plaquetas constituem os elementos figurados do sangue.

Hemácias

As hemácias, as mais numerosas das células do sangue, são responsáveis pelo transporte de oxigênio e CO_2 para e dos tecidos do corpo.

Cada **hemácia (eritrócito, glóbulo vermelho)** tem a forma de um disco bicôncavo com $7,5 \mu\text{m}$ de diâmetro, $2,0 \mu\text{m}$ de espessura em sua região mais larga, e menos de $1 \mu\text{m}$ no centro (Figs. 10.3 e 10.4). Esta forma dá à célula uma grande superfície em relação a seu volume, aumentando assim sua capacidade para efetuar trocas gasosas. Apesar de as células precursoras das hemácias dentro da medula óssea serem nucleadas, durante seu desenvolvimento e maturação, as célu-

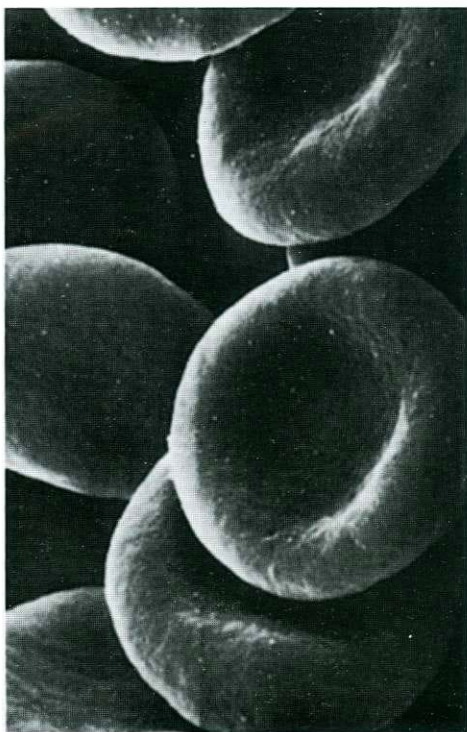


Fig. 10.4 Micrografia eletrônica de varredura de glóbulos vermelhos circulares (5.850X). (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

As precursoras das hemácias expõem não somente seu núcleo, mas também todas as suas organelas, antes de caírem na circulação. Portanto, as hemácias maduras não possuem núcleo. Quando coradas com os corantes Giemsa ou Wright, as hemácias apresentam uma cor rosa-salmão.

Apesar de as hemácias não possuírem organelas, elas têm enzimas solúveis em seu citossol. Nas hemácias, a enzima **anidrase carbônica** facilita a formação de ácido carbônico a partir de CO_2 e água. Este ácido dissocia-se formando bicarbonato (HCO_3^-) e hidrogênio (H^+). É sob a forma de bicarbonato que a maior parte do CO_2 é transportada para os pulmões onde é exalado. A capacidade do bicarbonato de cruzar a membrana celular das hemácias é mediada pela proteína integral de membrana **banda 3**, um transportador acoplado de ânions que troca o bicarbonato intracelular por Cl^- extracelular; esta troca é denominada **deslocamento do cloreto**. Enzimas adicionais incluem as da via glicolítica, assim como enzimas responsáveis pela derivação pentose monofosfato para a produção da molécula de alto conteúdo de energia, a nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato reduzida (NADPH), um agente redutor. O primeiro não requer a presença de oxigênio e é o principal método pelo qual a hemácia produz trifosfato de adenosina (ATP) necessário para suas necessidades energéticas.

Os homens têm mais hemácias por unidade de volume de sangue do que as mulheres (5×10^6 contra $4,5 \times 10^6$ por mm^3), e os membros de ambos os sexos vivendo em altitudes mais altas têm um número correspondente maior de glóbulos vermelhos do que os moradores de altitudes mais baixas.

As hemácias humanas têm um tempo de vida médio de 120 dias; ao chegar a esta idade, elas apresentam um grupo de oligossacarídeos em sua superfície. Os glóbulos vermelhos portam estes grupos de açúcares são destruídos por macrófagos do baço, medula óssea e fígado.

Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína grande composta por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma ligada co-valentemente a um grupo heme.

Os glóbulos vermelhos estão repletos de **hemoglobina**, uma grande proteína tetramérica (68.000 Da) composta por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma ligada co-valentemente a um **heme** contendo ferro. É a hemoglobina que dá a cor amarelo-claro à célula *não corada*. O componente globina da hemoglobina libera CO_2 e, nas regiões com alta concentração de oxigênio, como os pulmões, o ferro liga-se ao O_2 . Entretanto, nas regiões pobres em oxigênio, como nos tecidos, a hemoglobina libera O_2 e prende CO_2 . Esta propriedade da hemoglobina a torna ideal para o transporte dos gases respiratórios. Quando transporta O_2 , a hemoglobina é denominada **oxi-hemoglobina**, e quando transporta CO_2 , a hemoglobina é denominada **carbamino-hemoglobina** (ou **carbamil-hemoglobina**). Os tecidos com hipóxia liberam 2,3-difosfoglicerídio, um carboidrato que facilita a liberação de oxigênio pelas hemácias. A hemoglobina também prende óxido nítrico (NO), uma substância neurotransmissora que causa a dilatação dos vasos sanguíneos tornando possível a liberação de mais oxigênio e captação de mais CO_2 pelas hemácias nos tecidos do corpo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A afinidade do monóxido de carbono (CO) pelo heme da hemoglobina é muito maior do que a do O_2 . Pessoas presas em áreas com ventilação pobre e com um motor a gasolina em funcionamento, ou dentro de um edifício em chamas, sucumbem, com frequência, a envenenamento por CO. Quando possuidoras de pele clara, muitas destas vítimas, em vez de ficarem cianóticas (com uma palidez azulada) têm um aspecto saudável, uma pele vermelho-cereja por causa da cor do complexo CO-hemoglobina (**monóxido de carbono-hemoglobina**).

Com base na sequência de aminoácidos, há quatro cadeias polipeptídicas humanas normais de hemoglobina, designadas α , β , γ e δ . A principal hemoglobina do feto, a **hemoglobina fetal (HbF)**, constituída por duas cadeias α e duas cadeias γ , é substituída logo após o nascimento pela hemoglobina do adulto (HbA). Há dois tipos normais de hemoglobina do adulto, HbA_1 ($\alpha_2\beta_2$) e a forma, muito mais rara, HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$). No adulto, aproximadamente 96% da hemoglobina são HbA_1 , 2% são HbA_2 e os 2% restantes são HbF.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Várias doenças hereditárias resultam de defeitos dos genes que codificam as cadeias polipeptídicas da hemoglobina. As doenças pertencentes ao grupo da talassemia são marcadas por uma síntese reduzida de uma ou mais cadeias da hemoglobina. Na β -talassemia, a síntese das cadeias β está reduzida. Na forma homozigota desta doença, mais freqüente entre pessoas originárias do Mediterrâneo, a Hb A está ausente e altos níveis de Hb F persistem após o nascimento.

A **anemia falciforme** resulta de uma mutação pontual de um único *locus* da cadeia β (a valina é incorporada na seqüência em vez do glutamato) formando a hemoglobina anormal HbS. Quando a tensão de oxigênio fica reduzida (p.ex., durante exercício intenso), a HbS muda de forma produzindo hemácias de forma anormal (de lua crescente), que são menos flexíveis, mais frágeis e com maior tendência para a hemólise do que as células normais. A anemia falciforme predomina nas populações negras, em particular naquelas cujos ancestrais viveram em regiões da África nas quais a malária é endêmica. Nos Estados Unidos, cerca de 1 em 600 recém-nascidos afro-americanos apresenta esta condição.

Membrana Celular da Hemácia

A membrana celular da hemácia e o citoesqueleto subjacente a ela são altamente flexíveis e podem resistir a intensas forças de cisalhamento.

A membrana plasmática do glóbulo vermelho, uma camada bilipídica típica, é constituída por cerca de 50% de proteína, 40% de lipídios e 10% de carboidratos. A maioria das proteínas é de proteínas transmembrana, principalmente **glicoforina A** (assim como quantidades menores das glicoforinas B, C e D), canais iônicos (canais de potássio e $\text{Na}^+\text{-K}^+$ adenosina trifosfatase cálcio-dependentes) e o transportador de ânions, a **proteína ban-**

da 3, que também age como sítio de ancoragem para a **anquirina** (Fig. 10.5). Além disso, a **proteína banda 4.1** age como um local de ancoragem de glicoforinas. Desta maneira, a anquirina e a proteína banda 4.1 ancoram o citoesqueleto, uma estrutura hexagonal composta principalmente por **tetrâmeros de espectrina, actina e aducina**, no lado citoplasmático do plasmalema (ver Cap. 2). Este citoesqueleto do subplasmalema ajuda a hemácia a manter sua forma de disco bicôncavo.

Durante os 120 dias que vive, cada hemácia percorre todo o sistema circulatório pelo menos 100.000 vezes e, por isso, precisa passar por inúmeros capilares cuja luz é menor que o diâmetro desta célula. Para navegar através de vasos de pequeno calibre, a hemácia se deforma e fica sujeita a intensas forças de cisalhamento. A membrana celular da hemácia e o citoesqueleto subjacente a ela desempenham um papel importante na capacidade das hemácias de manterem sua integridade estrutural e funcional.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Defeitos de componentes do citoesqueleto das hemácias resultam em várias condições caracterizadas por células de forma anormal. A **esferocitose hereditária**, por exemplo, é causada pela síntese de uma espectrina anormal, que apresenta uma ligação defeituosa à proteína banda 4.1. Os glóbulos vermelhos de pacientes com esta condição são mais frágeis e transportam menos oxigênio do que as hemácias normais. Além disso, estes esferócitos são preferencialmente destruídos no baço, o que leva à **anemia**.

A deficiência de glicoforina C é responsável por **glóbulos vermelhos eliptocíticos** sem a anemia hemolítica resultante. Estas células são instáveis e frágeis e são menos deformáveis do que as hemácias normais.

A superfície extracelular do plasmalema da hemácia tem cadeias de carboidratos específicas herdadas, que agem como antígenos e determinam o grupo sanguíneo de um indivíduo

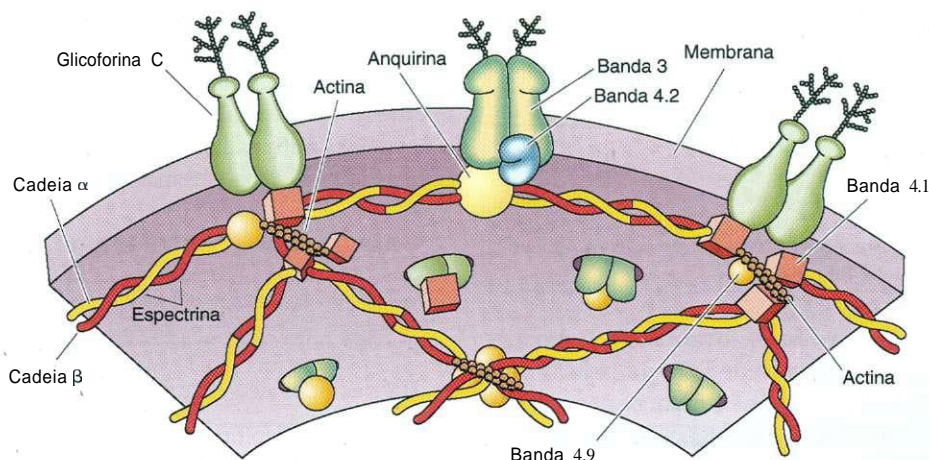


Fig. 10.5 Diagrama do citoesqueleto e de proteínas integrais do plasmalema do eritrócito.

QUADRO 10.2 Sistema do Grupo Sangüíneo ABO

GRUPO SANGÜÍNEO	ANTÍGENOS PRESENTES	MISCELÂNEA
A	Antígeno A	
B	Antígeno B	
AB	Antígenos A e B	Acceptor universal
O	Nem antígeno A nem B	Doador universal

para fins de transfusão. Os mais importantes destes são os **antígenos A e B**, que determinam os quatro grupos primários dos grupos sangüíneos, **A, B, AB e O** (Quadro 10.2). O sangue das pessoas com falta do antígeno A ou B, ou de ambos, têm anticorpos contra o antígeno em falta; quando estas pessoas recebem transfusão com sangue contendo o antígeno em falta, as hemácias do doador são atacadas pelos anticorpos do soro do receptor e acabam sendo lisadas.

Outro grupo sangüíneo importante, o grupo **Rh**, recebeu este nome por ter sido primeiro identificado em macacos *rhesus*. Este grupo complexo compreende mais de duas dúzias de antígenos, apesar de muitos serem relativamente raros. Três destes antígenos Rh (C, D e E) são tão comuns na população humana que as hemácias de 85% dos norte-americanos têm um destes antígenos em sua superfície e, por isso, estes indivíduos são ditos **Rh⁺**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Quando uma mulher **Rh⁻** grávida dá a luz a seu primeiro filho **Rh⁺**, é provável que uma quantidade suficiente de sangue do filho penetre na circulação materna capaz de induzir a formação de anticorpo anti-Rh. Durante uma gravidez subsequente com um feto **Rh⁺**, estes anticorpos atacam as hemácias do feto causando a **eritroblastose fetal**, uma condição que pode ser fatal para o recém-nascido. Transfusões fetais pré- e pós-natais são necessárias para impedir danos ao cérebro e a morte do recém-nascido, a menos que a mãe tenha sido tratada com aglutininas anti-Rh — globulina imune **Rh₀(D)** (**RhoGAM**) — antes ou pouco depois do nascimento do primeiro filho **Rh⁺**.

Leucócitos

Os leucócitos são glóbulos brancos classificados em duas categorias principais, granulócitos e agranulócitos.

O número de **leucócitos** (**glóbulos brancos**) é muito menor do que o de glóbulos vermelhos; de fato, um adulto normal tem somente 6.500 a 10.000 glóbulos brancos por mm³ de sangue. Ao contrário das hemácias, os leucócitos não agem na corrente sangüínea, mas usam-na como um meio de transporte de uma região do corpo para outra. Quando os leucócitos

chegam a seu destino, eles abandonam a corrente sangüínea, migram entre as células endoteliais dos vasos sangüíneos (**diapedese**), penetram nos espaços do tecido conjuntivo e realizam suas funções. Na corrente sangüínea, assim como em esfregaços, os leucócitos são redondos; no tecido conjuntivo, eles são pleomorfos. Em geral, eles defendem o corpo contra substâncias estranhas.

Os glóbulos brancos são classificados em dois grupos:

- **Granulócitos**, que têm grânulos citoplasmáticos específicos
- **Agranulócitos**, que não possuem grânulos específicos

Tanto os granulócitos como os agranulócitos possuem grânulos inespecíficos (**azurófilos**), que hoje se sabe serem **lisossomos**.

Há três tipos de granulócitos, que se diferenciam pela cor de seus grânulos específicos após coloração com corantes do tipo Romanovsky:

- **Neutrófilos**
- **Eosinófilos**
- **Basófilos**

Há dois tipos de agranulócitos:

- **Linfócitos**
- **Monócitos**

No Quadro 10.3 apresentamos de modo detalhado a contagem diferencial dos leucócitos, assim como de várias de suas propriedades.

Neutrófilos

Os neutrófilos constituem a maioria da população dos glóbulos brancos; eles são fagócitos ávidos, destruindo bactérias que invadem os espaços do tecido conjuntivo.

Os **leucócitos polimorfonucleares** (**polimorfonucleares, neutrófilos**) são os mais numerosos dos glóbulos brancos, constituindo de 60 a 70% da população total de leucócitos. Em esfregaços de sangue, os neutrófilos têm 9 a 12 μm de diâmetro e um núcleo multilobulado (ver Figs. 10.2 e 10.3). Os **lóbulos**, ligados um ao outro por finas pontes de cromatina, aumentam de número com a idade da célula. No sexo feminino, o núcleo apresenta um pequeno apêndice em forma de raquete, característico, que contém o segundo cromossomo X, condensado e inativo. Também chamado **corpúsculo de Barr**, ou **cromossomo sexual**, ele nem sempre é evidente em todas as células. Os neutrófilos estão entre as primeiras células a aparecer nas infecções bacterianas agudas.

GRÂNULOS DOS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos possuem grânulos específicos, azurófilos, e grânulos terciários.

Há três tipos de grânulos no citoplasma dos neutrófilos:

- Grânulos específicos, pequenos (0,1 μm de diâmetro)
- Grânulos maiores, azurófilos (0,5 μm de diâmetro)
- Os grânulos terciários, recém-descobertos

QUADRO 10.3 Leucócitos

CARACTERÍSTICAS	GRANULÓCITOS			AGRANULÓCITOS	
	Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfócitos	Monócitos
Número/mm ³	3.500-7.000	150-400	50-100	1.500-2.500	200-800
% leucócitos	60-70%	2-4%	<1%	20-25%	3-8%
Diâmetro (μm)					
(corte)	8-9	9-11	7-8	7-8	10-12
(esfregaço)	9-12	10-14	8-10	8-10	12-15
Núcleo	Três a quatro lóbulos	Dois lóbulos (em forma de salsicha)	Em forma de S	Redondo	Reniforme
Grânulos específicos	0,1 μm, rosa-claro*	1-1,5 μm, rosa-escuro*	0,5 μm, metacromáticos*	Nenhum	Nenhum
Conteúdo dos grânulos específicos	Colagenase tipo IV, fosfolipase A ₂ , lactoferrina, lisozima, fagocitina, fosfatase alcalina	Aril sulfatase, histaminase, β-glicuronidase, fosfatase ácida, fosfolipase, proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, neurotoxina, ribonuclease, catepsina, peroxidase	Histamina, heparina, fator quimiotático para eosinófilos, fator quimiotático para neutrófilos, peroxidase	Nenhum	Nenhum
Marcadores de superfície	Receptores Fc, receptor para o fator ativador de plaquetas, leucotrieno B ₄ , molécula de adesão celular-1 leucocitária	Receptores para IgE, receptor para o fator quimiotático para eosinófilos	Receptores para IgE	Células T: receptores para células T, moléculas CD, receptores para IL Células B: imunoglobulinas de superfície	HLA classe II, receptores Fc
Tempo de vida	< 1 semana	< 2 semanas	1-2 anos (em camundongos)	Alguns meses a vários anos	Alguns dias no sangue, vários meses no tecido conjuntivo
Função	Fagocitose e destruição de bactérias	Fagocitose do complexo antígeno-anticorpo; destruição de parasitos	Semelhante aos mastócitos mediando respostas inflamatórias	Células T: resposta imunológica mediada por células Células B: resposta imunológica mediada por fluidos humorais	Diferenciação em macrófagos: fagocitose, apresentação de antígenos

*Usando corantes do tipo Romanovsky (ou suas modificações).

CD, cluster of differentiation (conjunto de proteínas); HLA, antígeno leucocitário humano; IgE, imunoglobulina E; IL, interleucina.

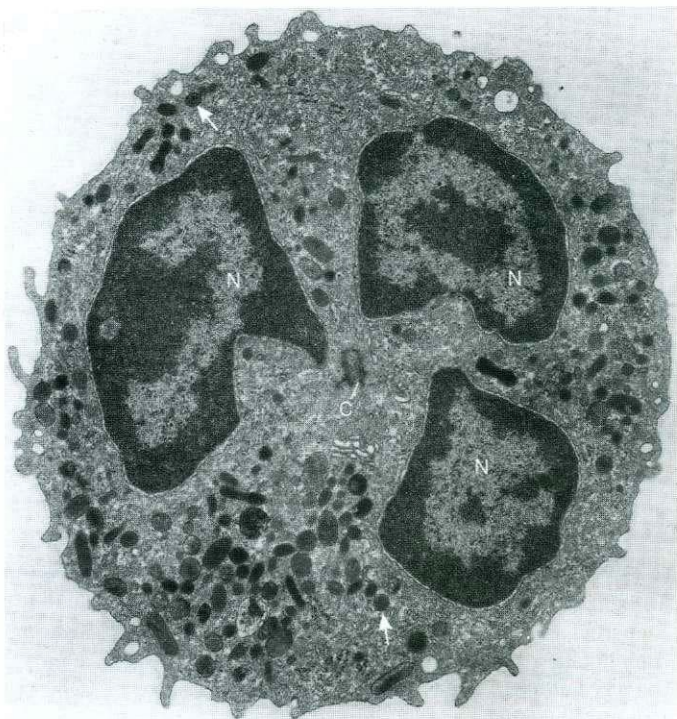


Fig. 10.6 Micrografia eletrônica de neutrófilo humano. Notar os três lóbulos do núcleo (N), a presença de grânulos (setas) em todo o citoplasma e o centríolo localizado centralmente (C). (De Zucker-Franklin D, et al. [eds]: Atlas of Blood Cells. Vol 1. Milão. Itália, EdiErmes, 1981.)

Os **grânulos específicos** contêm várias enzimas e agentes farmacológicos que auxiliam o neutrófilo a exercer suas funções antimicrobianas (ver Quadro 10.3). Na microscopia eletrônica, estes grânulos têm uma forma algo oblonga (Fig. 10.6).

Os **grânulos azurófilos**, como já mencionado antes, são lisossomos contendo hidrolases ácidas, mieloperoxidase, o agente antibacteriano lisozima, a proteína aumentadora da permeabilidade bactericida (BPI), catepsina G, elastase e collagenase inespecífica.

Os **grânulos terciários** contêm gelatinase e catepsinas assim como glicoproteínas inseridas no plasmalema.

FUNÇÕES DO NEUTRÓFILO

Os neutrófilos fagocitam bactérias e as destroem usando o conteúdo de seus vários grânulos.

Os neutrófilos interagem com agentes quimiotáticos e migram para locais invadidos por microorganismos. Eles realizam isto dirigindo-se para vênulas pós-capilares da região da inflamação e aderindo às várias **moléculas de selectina** das células endoteliais destes vasos, através de seus **receptores de selectina**. A interação entre os receptores de selectina dos neutrófilos e as selectinas das células endoteliais leva os neutrófilos a girar lentamente ao longo do revestimento endotelial. Quando os neutrófilos passam a migrar mais lentamente, a **interleucina-1 (IL-1)** e o **fator de necrose tumoral (TNF)** induzem as células endoteliais a expressar a molécula de adesão intercelular tipo 1 (**ICAM-1**), à qual as **moléculas de integrina** dos neutrófilos ligam-se com intensidade.

Ocorrida esta ligação, os neutrófilos interrompem sua migração, preparam-se para passar pelo endotélio da vênula pós-capilar e entram no compartimento do tecido conjuntivo. Uma vez lá chegados, eles destroem os microorganismos fagocitando-os e liberando enzimas hidrolíticas (**e surto respiratório**). Além disso, produzindo e liberando **leucotrienos**, os neutrófilos ajudam a dar início ao processo inflamatório. A sequência dos eventos é a seguinte:

- 1 A ligação de agentes quimiotáticos dos neutrófilos ao plasmalema dos neutrófilos facilita a liberação do conteúdo dos grânulos terciários para a matriz extracelular.
- 2 A gelatinase degrada a lâmina basal, facilitando a migração dos neutrófilos. Glicoproteínas, que se inserem na membrana celular, auxiliam o processo da fagocitose.
- 3 O conteúdo dos grânulos específicos também é liberado na matriz extracelular, onde atacam os microorganismos invasores e auxiliam a migração dos neutrófilos.
- 4 Os microorganismos, fagocitados pelos neutrófilos, tornam-se englobados em **fagossomos** (Fig. 10.7A, B). As enzimas e os agentes farmacológicos dos grânulos azurófilos geralmente são liberados na luz destes vacúolos intracelulares, onde destroem os microorganismos ingeridos. Por causa de suas funções fagocitárias, os neutrófilos também são conhecidos como **micrófagos** para distingui-los das células fagocitárias maiores, os **macrófagos**.
- 5 As bactérias são mortas não somente pela ação de enzimas, mas também pela formação de compostos reativos de oxigênio dentro dos fagossomos dos neutrófilos. Estes compostos são o **superóxido** (O_2^-), formado pela ação da NADPH oxidase sobre O_2 em um surto respiratório; o **peróxido de hidrogênio**, formado pela ação da superóxido dismutase sobre o superóxido; e o **ácido hipocloroso** (HOCl), formado pela interação da mieloperoxidase (MPO) e íons cloreto com peróxido de hidrogênio (ver Fig. 10.7C, D).
- 6 Ocasionalmente, o conteúdo dos grânulos dos neutrófilos é liberado na matriz extracelular, causando lesão dos tecidos, mas, em geral, a **catalase** e a **glutathiona-peroxidase** degradam o peróxido de hidrogênio.
- 7 Tendo executado sua função de matar os microorganismos, os neutrófilos também morrem, o que resulta na formação de **pus**, ou seja, o acúmulo de leucócitos e bactérias mortos e de fluido extracelular.
- 8 Os neutrófilos não somente destroem bactérias, mas também sintetizam **leucotrienos** a partir do ácido araquidônico presente na membrana celular. Estes leucotrienos neoformados auxiliam a dar início ao processo inflamatório.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As crianças com deficiência hereditária de NADPH oxidase estão sujeitas a infecções bacterianas persistentes, pois seus neutrófilos são incapazes de produzir um surto respiratório em resposta ao desafio bacteriano. Seus neutrófilos não conseguem gerar superóxido, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso durante a fagocitose de bactérias.

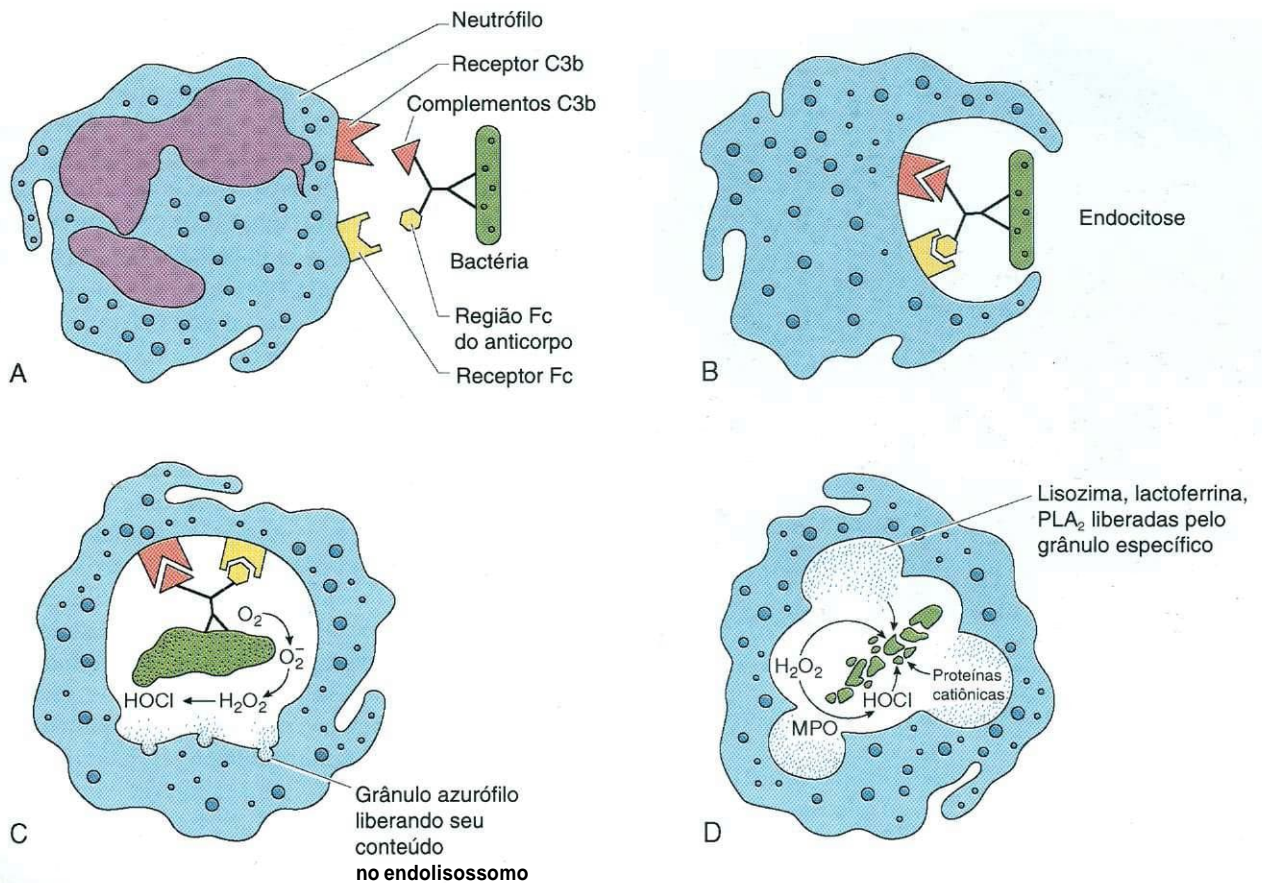


Fig. 10.7 Fagocitose e destruição de bactérias por um neutrófilo. O_2^- , superóxido; $HOCl$, ácido hipocloroso; MPO, mieloperoxidase.

Eosinófilos

Os eosinófilos fagocitam complexos antígeno-anticorpo e matam parasitos invasores.

Os **eosinófilos** constituem menos de 4% da população total de glóbulos brancos. Em suspensão e em esfregaços, eles são células redondas, mas podem ser pleomorfos durante sua migração através do tecido conjuntivo. Os eosinófilos têm 10 a 14 μm de diâmetro (em esfregaços de sangue) e têm um núcleo em forma de salsicha, bilobulado, cujos lóbulos estão ligados entre si por um delgado filamento de cromatina, e um envoltório nuclear (ver Figs. 10.2 e 10.3). Em micrografias eletrônicas, os eosinófilos apresentam um pequeno aparelho de Golgi, localizado centralmente, uma quantidade limitada de retículo endoplasmático granular (REG) e somente alguns mitocôndrios, geralmente na vizinhança dos centríolos perto do citocentro. Os eosinófilos são produzidos na medula óssea e é a **interleucina-5 (IL-5)** que causa a proliferação e diferenciação de seus precursores em células maduras.

GRÂNULOS DOS EOSINÓFILOS

Os grânulos específicos dos eosinófilos possuem um externum e um internum.

Os eosinófilos possuem grânulos específicos e grânulos azurófilos. Os grânulos específicos são oblongos (1,0 a 1,5 μm de comprimento, <1,0 μm de largura) e se coram em rosa-escuro com os corantes Giemsa e Wright. Nas micrografias eletrônicas, os grânulos específicos apresentam um centro elétron-denso, assemelhando-se a um cristal, o **internum**, envolvido por um **externum** menos elétron-denso (Fig. 10.8). O internum contém a **proteína básica principal**, a **proteína catiônica do eosinófilo** e a **neurotoxina derivada dos eosinófilos**, as duas primeiras das quais são agentes altamente eficientes no combate aos parasitos. O externum também contém as enzimas citadas no Quadro 10.3.

Os grânulos azurófilos inespecíficos são lisossomos (0,5 μm de diâmetro) contendo enzimas hidrolíticas semelhantes às encontradas nos neutrófilos. Estas funcionam na destruição de vermes parasitários e na hidrólise de complexos antígeno-anticorpos internalizados pelos eosinófilos.

FUNÇÕES DOS EOSINÓFILOS

Os eosinófilos ajudam a eliminar complexos antígeno-anticorpo e a destruir vermes parasitários.

Os eosinófilos estão associados às seguintes funções:

- 1 A ligação da histamina, leucotrienos e do fator quimiotático para eosinófilos (liberado por mastócitos, basófilos e neutró-

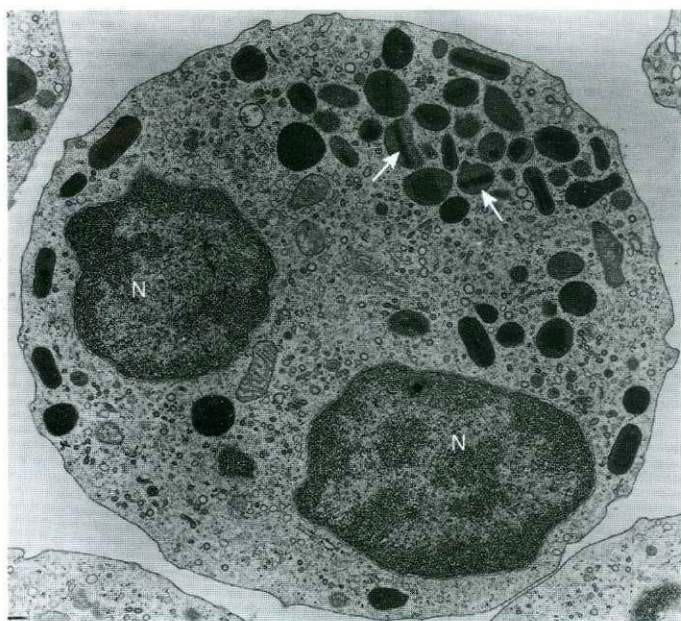


Fig. 10.8 Micrografia eletrônica de eosinófilo humano. Notar o conteúdo eletrônico denso (setas) dos grânulos do eosinófilo e os dois lobos do núcleo (N). (De Zucker-Franklin D: Eosinophil function and disorders. Adv Intern Med 19:1-25, 1974.)

filos) aos receptores do plasmalema dos eosinófilos resulta na migração de eosinófilos para o local da reação alérgica, reação inflamatória, ou da invasão por vermes parasitários.

- Os eosinófilos liberam a proteína básica principal ou a proteína catiônica do eosinófilo na superfície dos vermes parasitários matando-os através da formação de poros em sua película, desta maneira facilitando o acesso de agentes como **superóxidos** e o **peróxido de hidrogênio** ao parasito; ou liberam substâncias que inativam os iniciadores farmacológicos da resposta inflamatória tais como a **histamina** e o **leucotrieno C**; ou englobam complexos antígeno-anticorpo.
- Os complexos antígeno-anticorpo internalizados vão para o compartimento **endossômico** onde são degradados.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Nas vizinhanças dos complexos antígeno-anticorpo, células do tecido conjuntivo liberam os agentes farmacológicos histamina e IL-5 levando a um aumento da formação e liberação de eosinófilos pela medula óssea. Por outro lado, o aumento dos níveis de **corticosteróides** do sangue deprime o número de eosinófilos na circulação.

Basófilos

Os basófilos são semelhantes aos mastócitos quanto às suas funções, apesar de terem origens diferentes.

Os **basófilos** constituem menos de 1% da população total de leucócitos. Quando em suspensão, eles são células redondas, mas podem ser pleomorfos durante sua migração pelo te-

cido conjuntivo. Eles têm 8 a 10 (xm de diâmetro (em esfregaços de sangue) e têm um núcleo em forma de S, comumente mascarado pelos grandes grânulos específicos citoplasmáticos (ver Figs. 10.2 e 10.3). Ao microscópio eletrônico, são claramente evidentes um aparelho de Golgi pequeno, alguns mitocôndrios, RER bem desenvolvido e depósitos de glicogênio ocasionais. Os basófilos têm vários receptores de superfície no plasmalema, que incluem **receptores para imunoglobulina E (IgE)**.

GRÂNULOS DOS BASÓFILOS

Os basófilos possuem grânulos específicos e grânulos azurófilos.

Os **grânulos específicos** dos basófilos são metacromáticos corando-se em escuro a preto com os corantes Giemsa e Wright. Eles têm aproximadamente 0,5 μm de diâmetro e, frequentemente, estão comprimidos contra a periferia da célula tornando a periferia "áspera" característica do basófilo, quando vista ao microscópio óptico. Os grânulos contêm heparina, histamina, fator quimiotático para eosinófilos, fator quimiotático para neutrófilos e peroxidase (ver Quadro 10.3). Os **grânulos azurófilos** não-específicos são lisossomos, que contêm enzimas semelhantes às dos neutrófilos.

FUNÇÕES DOS BASÓFILOS

Os basófilos funcionam como iniciadores do processo inflamatório.

Em algumas pessoas, respondendo à presença de alguns antígenos, os plasmócitos produzem e liberam uma classe especial de imunoglobulina, a IgE. A porção FC da molécula da IgE prende-se ao receptor **FcεRI** dos basófilos e dos mastócitos, sem nenhum efeito aparente. Entretanto, na próxima vez em que o mesmo antígeno penetrar no corpo, ele se liga à molécula de IgE presa à superfície destas células. Apesar de os mastócitos e basófilos parecerem ter funções semelhantes, eles são células diferentes e têm origens diferentes.

Apesar de a seguinte sequência de passos ocorrer tanto nos mastócitos como nos basófilos, usamos os basófilos para fins descritivos:

- 1 A ligação de antígenos às moléculas de IgE na superfície dos basófilos leva a célula a liberar o conteúdo de seus grânulos específicos no espaço extracelular.
- 2 Além disso, fosfolipases agem sobre alguns fosfolipídios do plasmalema do basófilo formando **ácido araquidônico**. O ácido araquidônico é metabolizado produzindo os **leucotrienos C₄, D₄ e E₄** (conhecido anteriormente como **substância de reação lenta da anafilaxia**, ou **SRS-A**).
- 3 A histamina liberada causa vasodilatação, contração do músculo liso (da árvore brônquica) e vazamento de vasos sanguíneos.
- 4 Os leucotrienos têm efeitos semelhantes, mas suas ações são mais lentas e mais persistentes do que as associadas à histamina. Além disso, os leucotrienos ativam os leucócitos, levando-os a migrar para o local do desafio antigênico.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em algumas pessoas alérgicas, uma segunda exposição ao alérgeno pode levar a uma resposta intensa generalizada. Um grande número de basófilos (e mastócitos) degranula levando a uma vasodilatação generalizada e a uma forte redução do volume do sangue (por causa do aumento da permeabilidade vascular). Assim, a pessoa entra em choque circulatório. Os músculos lisos da árvore brônquica se contraem causando insuficiência respiratória. O efeito combinado é uma condição ameaçadora denominada **choque anafilático***.

Monócitos

Os monócitos, a maior das células circulantes do sangue, migram para os espaços do tecido conjuntivo, onde são denominados macrófagos.

Os **monócitos** são a maior das células do sangue circulante (12 a 15 μm de diâmetro em esfregaços) e constituem de 3 a 8% da população de leucócitos. Eles têm um núcleo grande reniforme, excêntrico, que freqüentemente tem um aspecto de "comido por traças", de bolhas de sabão, e cujas extensões lobulares parecem sobrepor-se uma à outra. A rede de cromatina é grosseira, mas não excessivamente densa, e, tipicamente, estão presentes dois nucléolos, mas nem sempre eles são evidentes em esfregaços. O citoplasma é cinza-azulado e tem numerosos grânulos azurófilos (lisossomos) e espaços ocasionais semelhantes a vacúolos (ver Figs. 10.2 e 10.3).

Na microscopia eletrônica, no núcleo são visíveis a heterocromatina e a eucromatina, assim como dois nucléolos. Usualmente, o aparelho de Golgi está perto da endentação do núcleo reniforme. O citoplasma contém depósitos de grânulos de glicogênio, alguns perfis de REG, poucos mitocôndrios, ribossomos livres e numerosos lisossomos. A periferia da célula mostra microtúbulos, microfilamentos, vesículas pinocíticas e filopódios.

Os monócitos permanecem na circulação durante somente alguns dias; depois cruzam o endotélio de vênulas e capilares e migram para o tecido conjuntivo, onde se diferenciam em **macrófagos**. Os macrófagos são discutidos de modo mais detalhado no Cap. 12; a seguir fazemos uma introdução a suas propriedades e funções.

FUNÇÃO DOS MACRÓFAGOS

Os macrófagos fagocitam material em partículas indesejável, produzem citocinas necessárias para as respostas inflamatória e imunológica e apresentam epítopos a linfócitos T.

- 1 Os macrófagos são fagócitos vorazes e, sendo membros do **sistema mononuclear fagocitário**, fagocitam e destroem células mortas, ou já destituídas de atividade (tais como hemácias senescentes), assim como antígenos e material

estranho em partículas (como bactérias). Esta destruição ocorre dentro dos fagossomos através de digestão enzimática e da formação de superóxido, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso.

- 2 Os macrófagos produzem citocinas que ativam a resposta inflamatória assim como a proliferação e a maturação de outras células.
- 3 Alguns macrófagos, denominados **células apresentadoras de antígeno**, fagocitam antígenos e apresentam suas partes mais antigênicas, os **epítopos**, em conjunto COM as proteínas integrais, o **antígeno leucocitário humano classe II (class II HLA)**; também denominados **antígenos do complexo principal de histocompatibilidade [MHC II]** a células imunologicamente competentes.
- 4 Em resposta a material estranho, em partículas grandes, os macrófagos fundem-se uns com os outros formando as **células gigantes de corpo estranho**, que são suficientemente grandes para fagocitar as partículas estranhas.

Linfócitos

Os linfócitos são agranulócitos e formam a segunda maior população de glóbulos brancos.

Os linfócitos constituem de 20 a 25% da população total de leucócitos circulantes. Em esfregaços de sangue, eles se apresentam como células redondas, mas podem ser pleomorfos quando migram pelo tecido conjuntivo. Os linfócitos são um pouco maiores do que as hemácias, tendo 8 a 10 μm de diâmetro (em esfregaços de sangue), e um núcleo redondo, dotado de uma pequena endentação, que ocupa a maior parte da célula. O núcleo é denso, com uma grande quantidade de heterocromatina, e tem uma localização excêntrica. O citoplasma, situado perifericamente, cora-se em azul-claro e contém alguns grânulos azurófilos. De acordo com seu tamanho, os linfócitos podem ser classificados em pequenos, médios (12 a 15 μm de diâmetro) e grandes (15 a 18 μm), apesar de os dois últimos tipos serem muito menos numerosos (ver Figs. 10.2 e 10.3).

À microscopia eletrônica, os linfócitos apresentam uma escassa quantidade de citoplasma periférico, que abriga alguns mitocôndrios, um pequeno aparelho de Golgi e alguns perfis de REG. Também são evidentes um pequeno número de lisossomos, representados pelos grânulos azurófilos, com 0,5 μm de diâmetro, e um abundante suprimento de ribossomos (Fig. 10.9).

Os linfócitos são discutidos com maiores detalhes no Cap. 12; a seguir apresentamos uma introdução a suas propriedades e funções.

Tipos de Linfócitos

Há três tipos de linfócitos: linfócitos T, linfócitos B e células nulas.

Os linfócitos podem ser subdivididos em três categorias funcionais, a saber **linfócitos B (células B)**, **linfócitos T (células T)** e **células nulas**. Apesar de, morfológicamente, eles serem indistinguíveis uns dos outros, eles podem ser re-

*N.T.: O choque anafilático é causado essencialmente pelos mastócitos.

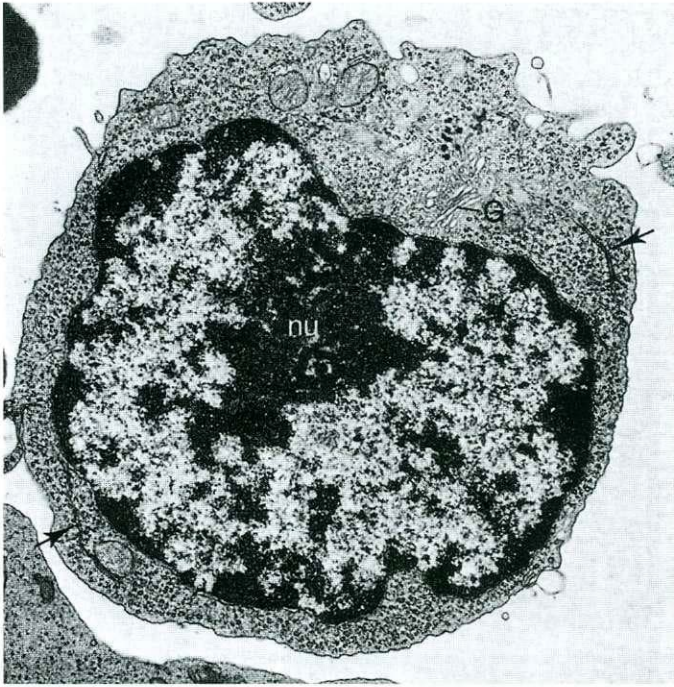


Fig. 10.9 Micrografia eletrônica de linfócito (14.173X). Setas apontam para o retículo endoplasmático granular. G, aparelho de Golgi; nu, núcleo. (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

conhecidos imunocitoquimicamente pelas diferenças em seus marcadores de superfície (ver Quadro 10.3). Aproximadamente 80% dos linfócitos circulantes são células T, cerca de 15% são células B e o restante são células nulas. Seus tempos de vida diferem amplamente: algumas células T podem viver durante anos, enquanto algumas células B podem morrer em alguns meses.

FUNÇÕES DAS CÉLULAS B E T

Em geral, as células B são responsáveis pelo sistema imunológico mediado pelos fluidos corporais, enquanto as células T são responsáveis pelo sistema imunológico mediado por células.

Os linfócitos não exercem nenhuma função na corrente sanguínea mas, no tecido conjuntivo, estas células são responsáveis pelo funcionamento adequado do sistema imunológico. Para se tornarem imunologicamente competentes, os linfócitos migram para compartimentos específicos do corpo nos quais amadurecem e expressam marcadores e receptores de superfície. As células B vão para regiões ainda não identificadas da **medula óssea**, enquanto as células T migram para o córtex do **timo**. Tendo se tornado imunologicamente competentes, os linfócitos deixam seus respectivos locais de maturação, penetram no sistema linfóide e entram em mitose formando um **clone** de células **idênticas**. Todos os membros de um determinado clone podem reconhecer e responder ao mesmo antígeno.

Depois de serem estimulados por um antígeno específico, tanto as células B como as T proliferam e se diferenciam em duas subpopulações:

- 1 As **células da memória** não participam da resposta imunológica, mas permanecem como parte de um clone com uma "memória imunológica", prontas para montar uma resposta contra uma exposição subsequente a um determinado antígeno ou substância estranha.
- 2 As **células efectoras** podem ser classificadas em células B e células T (e seus subtipos) e são descritas de modo detalhado a seguir.

CÉLULAS EXECUTORAS

As células executoras são linfócitos imunologicamente competentes que executam suas funções imunológicas, isto é, eliminam antígenos.

As células B são responsáveis pelo **sistema imunológico mediado pelos fluidos do corpo**; isto é, elas se diferenciam em **plasmócitos**, que produzem **anticorpos** contra **antígenos**. As células T são responsáveis pelo **sistema imunológico mediado por células**. Algumas células T se diferenciam em **células citotóxicas T (CTL; células exterminadoras)**, que entram em contato físico com e matam as **células estranhas** ou as **alteradas por vírus**. Além disso, algumas células T são responsáveis pelo início e desenvolvimento (**células T auxiliares**) ou pela supressão (**células T supressoras**) da maioria das respostas imunológicas **humorais** ou celulares. Elas realizam estas funções liberando moléculas sinalizadoras denominadas **citocinas (linfocinas)** que induzem respostas específicas por outras células do sistema imunológico (ver Cap. 12).

CÉLULAS NULAS. As **células nulas** são compostas por duas populações distintas:

- **Células-tronco** circulantes, que dão origem a todos os elementos figurados do sangue.
- **Células natural killer (NK)**, que matam algumas células estranhas e as alteradas por vírus, sem a influência do timo ou de linfócitos T.

Plaquetas

As plaquetas são pequenos fragmentos celulares, anucleados, discóides, derivados dos megacariócitos da medula óssea.

As **plaquetas** têm cerca de 2 a 4 μm de diâmetro, nos esfregaços de sangue (ver Figs. 10.2 e 10.3). Ao microscópio óptico elas mostram uma região clara periférica, o **hialômero**, e uma região central mais escura, o **granulômero**. O plasmalema da plaqueta tem numerosas moléculas receptoras assim como um glicocálix relativamente espesso (15 a 20 nm). Há entre 250.000 e 400.000 plaquetas por mm^3 de sangue, cada uma durando menos de 14 dias.

Túbulos e Grânulos das Plaquetas

As plaquetas possuem três tipos de grânulos (alfa, delta e lambda), assim como dois sistemas de túbulos (denso e aberto na superfície).

Observadas na microscopia eletrônica, as plaquetas mostram 10 a 15 microtúbulos dispostos paralelamente uns aos outros e formando um anel no hialômero. Os microtúbulos ajudam as

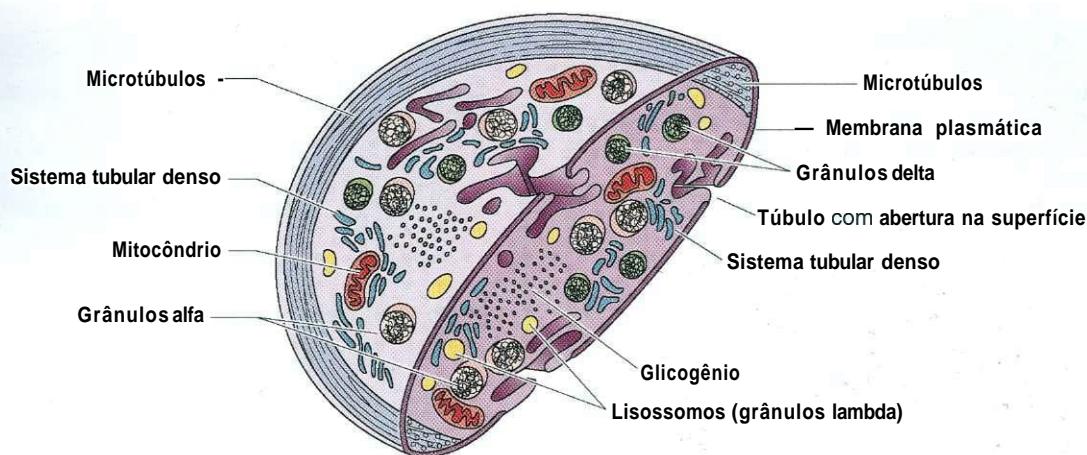


Fig. 10.10 Diagrama da ultra-estrutura das plaquetas.

plaquetas a manter sua morfologia discóide. Associados a este feixe de microtúbulos há monômeros de actina e miosina, que podem unir-se rapidamente e formar um aparelho contrátil. Além disso, no hialômero estão presentes dois sistemas de túbulos, o **sistema tubular aberto na superfície (de ligação)** e o **tubular denso** (Figs. 10.10 e 10.11). O sistema aberto na superfície é espiralado e forma um complexo labiríntico dentro da plaqueta. Como este sistema comunica-se com o exterior, a luz deste sistema tubular é uma continuação da superfície externa da plaqueta aumentando, desta maneira, a área da superfície da plaqueta por um fator de sete ou oito.

A ultra-estrutura do granulômero mostra a presença de um pequeno número de mitocôndrios, depósitos de glicogênio, peroxissomos e três tipos de grânulos: **grânulos alfa (grânulos- α)**, **grânulos delta (grânulos- δ)** e **grânulos lambda (grânulos- λ)** (lisossomos). Os túbulos e os grânulos, assim como seu conteúdo, estão listados no Quadro 10.4). O granulômero também abriga um sistema de enzimas que possibilita às plaquetas catabolizar glicogênio, consumir oxigênio e gerar ATP.

Função das Plaquetas

Em caso de lesão, as plaquetas atuam limitando a hemorragia ao revestimento endotelial do vaso sanguíneo.

Quando o revestimento endotelial de um vaso sanguíneo é rompido e as plaquetas entram em contato com o colágeno subendotelial, elas se tornam **ativadas**, liberam o conteúdo de seus grânulos, aderem à região lesada da parede vascular (**adesão plaquetária**), e aderem umas às outras (**agregação plaquetária**). Interações de fatores teciduais, fatores transportados pelo plasma e de fatores derivados das plaquetas formam um coágulo sanguíneo (Fig. 10.13; ver Fig. 10.12). Apesar de o mecanismo da agregação, da adesão plaquetária e da coagulação do sangue estar além do alcance da histologia, apresentamos, a seguir, algumas de suas características mais salientes:

- 1 Normalmente, o endotélio intacto produz **prostaciclina** e **NO**, que inibem a agregação das plaquetas. Ele tam-

bém bloqueia a coagulação pela presença da **trombomodulina** e da **molécula semelhante à heparina**, presente em seu plasmalema voltado para a luz. Estas duas moléculas associadas à membrana inativam fatores de coagulação específicos.

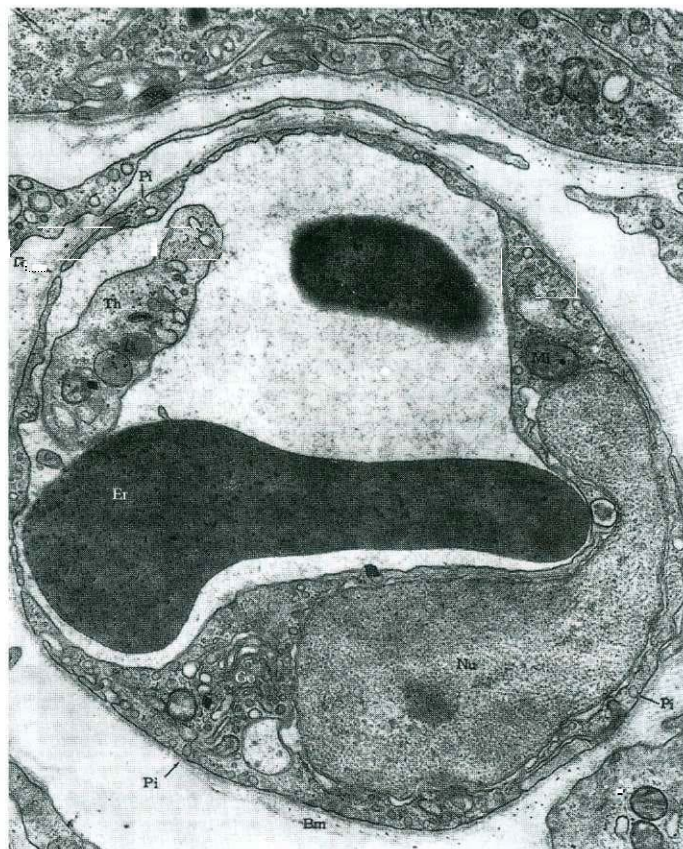


Fig. 10.11 Micrografia eletrônica de uma plaqueta e de uma hemácia em um capilar da mucosa gástrica (22.100X). Th, plaqueta; Er, eritrócito; Nu, núcleo do capilar; Fe, fenestra; Go, aparelho de Golgi; Pi, vesículas pinocíticas; Bm, lâmina basal. (De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

QUADRO 10.4 Túbulos e Grânulos das Plaquetas

ESTRUTURA (TAMANHO)	LOCALIZAÇÃO	CONTEÚDO	FUNÇÃO
Sistema de túbulo aberto na superfície	Hialômero		Acelera a captação e liberação rápidas de moléculas de plaquetas ativadas
Sistema tubular denso	Hialômero		Provavelmente seqüestra íons cálcio para impedir a “adesividade” das plaquetas
Grânulos α (300-500 nm)	Granulômero	Fibrinogênio, fator de crescimento derivado das plaquetas, tromboplastina plaquetária, trombospondina, fatores de coagulação	Fatores contidos facilitam a reparação de vasos, a agregação plaquetária e a coagulação do sangue
Grânulos δ (corpos densos) (250-300 nm)	Granulômero	Cálcio, ADP, ATP, serotonina, histamina, pirofosfatase	Fatores contidos facilitam a agregação e a adesão plaquetária, assim como a vasoconstrição
Grânulos X (lisossomos) (200-250 nm)	Granulômero	Enzimas hidrolíticas	Enzimas contidas auxiliam a reabsorção do coágulo

ADP, difosfatode adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

- 2 Células endoteliais lesadas liberam o **fator de von Willebrand** e a **tromboplastina tecidual**, e interrompem a produção e a expressão dos inibidores da coagulação e da agregação plaquetária. Elas também liberam **endotelina**, um poderoso **vasoconstritor**, que reduz a perda de sangue.
- 3 As plaquetas aderem avidamente ao colágeno subendotelial, especialmente em presença do fator de von Wille-

brand, liberam o conteúdo de seus grânulos, e aderem umas às outras. Estes três acontecimentos são coletivamente denominados **ativação plaquetária**.

- 4 A liberação de parte de seu conteúdo granular, especialmente a **adenosina difosfato (ADP)** e a **trombospondina**, torna as plaquetas “grudentas”, levando as plaquetas circulantes a aderirem às plaquetas presas ao colágeno e a **denganularem**.

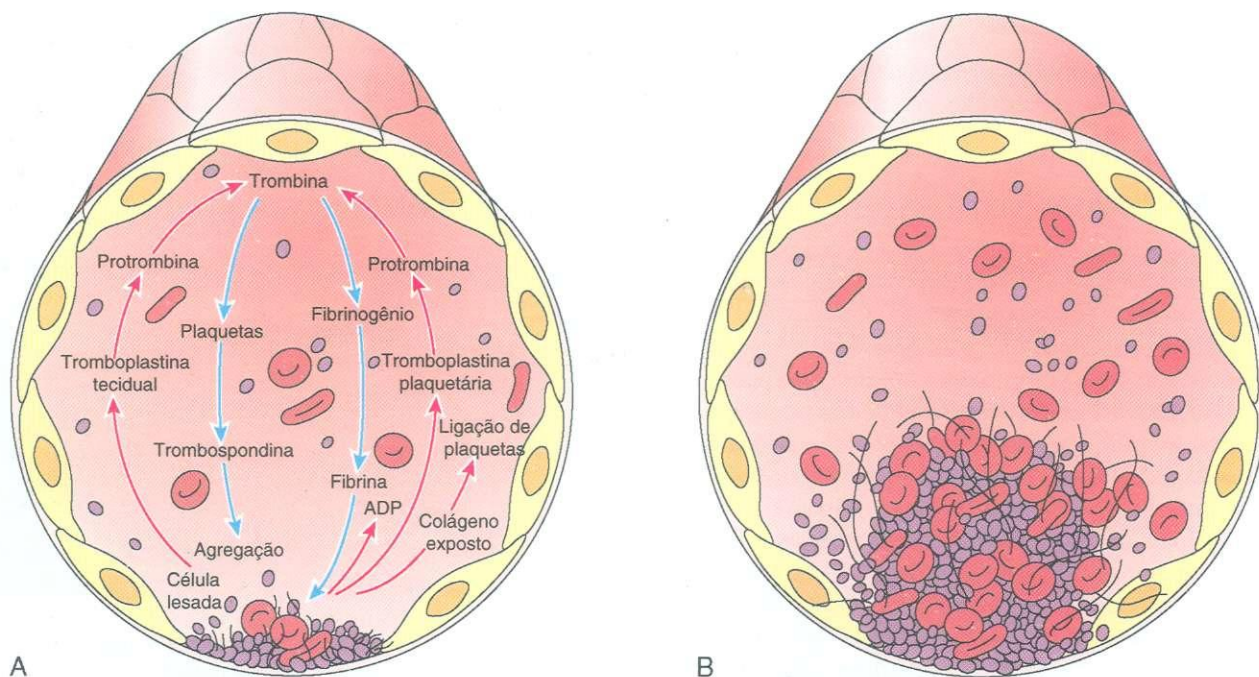


Fig. 10.12 Diagrama esquemático da formação de um coágulo. (Modificado de Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 12th ed. New York, Chapman and Hall, 1994.)

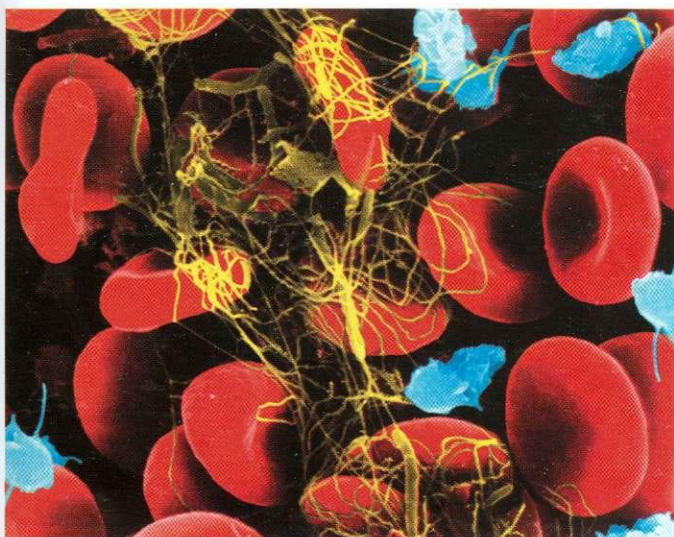


Fig. 10.13 Esta vista em *close-up* de um coágulo em formação em sangue humano mostra muito bem como os diferentes componentes do sangue são amontoados no plasma. (Esta micrografia eletrônica foi colorida para ressaltar as diferentes estruturas.) Glóbulos vermelhos (vermelho) estão enredados com a fibrina (amarelo), que constitui o arcabouço do coágulo. As plaquetas (azul), que dão início à coagulação, são fragmentos de células maiores (megacariócitos). (© 2000 por Dennis Kunkel, Ph.D.)

- 5 O ácido araquidônico, formado no plasmalema das plaquetas ativadas, é convertido em **tromboxana A₂**, um potente vasoconstritor e ativador de plaquetas.
- 6 As plaquetas agregadas formam um tampão que bloqueia a hemorragia. Adicionalmente, elas expressam em seu plasmalema o **fator plaquetário 3**, oferecendo a superfície fosfolipídica necessária para a montagem correta dos fatores de coagulação (especialmente a **trombina**).
- 7 Como parte da complexa cascata de reações envolvendo os vários **fatores de coagulação**, a tromboplastina tecidual e a tromboplastina plaquetária agem sobre a **protrombina** circulante, convertendo-a em **trombina**. A trombina é uma enzima que facilita a agregação das plaquetas. Em presença de cálcio (Ca²⁺), ela também converte o **fibrinogênio em fibrina**.
- 8 Os monômeros de fibrina assim produzidos **polimerizam-se** e formam o **retículo de um coágulo**, no qual ficam emaranhadas mais plaquetas, hemácias e leucócitos formando um **coágulo sanguíneo (trombo)** estável, gelatinoso. As hemácias facilitam a ativação das plaquetas, enquanto os neutrófilos e as células endoteliais limitam tanto a ativação das plaquetas como o tamanho do trombo.
- 9 Aproximadamente 1 hora depois da formação do coágulo, monômeros da actina e da miosina formam filamentos finos e grossos, que interagem utilizando ATP como fonte de energia. Disto resulta a contração do coágulo para cerca de metade de **seu** tamanho anterior tracionando as bordas do vaso para mais próximo uma da outra e minimizando a perda de sangue.
- 10 Quando o vaso lesado é reparado, as células endoteliais liberam **ativadores de plasminogênio**, que convertem plasminogênio circulante em **plasmina**, a enzima que ini-

cia a **lise** do trombo. As enzimas hidrolíticas dos grânulos X auxiliam este processo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em um paciente com **tromboembolia**, o tipo mais comum de embolia, coágulos se libertam e circulam pela corrente sanguínea até chegarem a um vaso cuja luz é demasiado pequena para permitir sua passagem. Quando um coágulo é suficientemente grande para ocluir a bifurcação da artéria pulmonar (**êmbolo em sela**), ele pode levar à morte súbita e inesperada. Quando um coágulo obstrui ramos da artéria coronária, pode ocorrer **infarto do miocárdio**.

São conhecidos vários tipos de distúrbios da coagulação que levam a sangramento excessivo. O distúrbio pode ser adquirido (como a deficiência de vitamina K), ou hereditário (como a hemofilia), ou pode ser causado por baixos níveis de plaquetas no sangue (trombocitopenia). A **vitamina K** é necessária para a síntese dos **fatores de coagulação VII, IX e X** e de **protrombina** pelo fígado. A ausência ou níveis reduzidos destes fatores podem resultar na disfunção, parcial ou total, do processo de coagulação.

O tipo mais comum de **hemofilia** é causado pela deficiência do fator VIII (**hemofilia clássica**), um trato hereditário recessivo transmitido pelas mães para os filhos homens. Como este traço é carregado nos cromossomos X, as mulheres não podem ser afetadas, a menos que ambos os pais tenham cromossomos X deficientes. É provável que as pessoas afetadas sangrem após trauma, geralmente envolvendo lesão a vasos **maiores**.

Em pacientes **com trombocitopenia**, o nível sanguíneo de plaquetas está reduzido. Esta condição toma-se séria quando o nível das plaquetas cai abaixo de 50.000/mm³. Apesar de o sangramento ser comum nestes pacientes, o sangramento é generalizado e ocorre em vasos pequenos, resultando em manchas **púrpura** da pele. Acredita-se que esta condição seja uma **doença auto-imune**, na qual formam-se anticorpos contra as próprias plaquetas que são destruídas por estes anticorpos.

MEDULA ÓSSEA

A medula óssea, um tecido conjuntivo vascular, gelatinoso, situado na cavidade medular, é muito rico em células responsáveis pela hematopoese.

A cavidade da medula dos ossos longos e dos interstícios entre as trabéculas dos ossos esponjosos abriga um tecido macio, gelatinoso, altamente vascularizado e muito rico em células, denominado **medula óssea**. A medula óssea está isolada do osso pelo endóstio (**constituído** por células osteoprogenitoras, osteoblastos e osteoclastos ocasionais). A medula óssea constitui quase 5% do peso total do corpo. Ela é responsável

pela formação das células do sangue (**hematopoese**) e por sua entrada no sistema circulatório, e ela executa esta função do quinto mês da vida **pré-natal** até a morte da pessoa. A medula óssea também cria um microambiente para grande parte do processo de maturação dos linfócitos B e para a maturação inicial dos linfócitos T.

A medula óssea do recém-nascido é denominada **medula óssea vermelha** por causa do grande número de hemácias que é produzido ali. Entretanto, aos 20 anos de idade, as diáfises dos ossos longos somente abrigam **medula óssea amarela**, por causa do acúmulo de grande quantidade de gordura e da ausência de hematopoese no corpo destes ossos.

O suprimento vascular da medula óssea provém de artérias nutridoras, que perfuram a diáfise através dos forames nutridores, túneis que vão da superfície externa do osso até a cavidade da medula. Estas artérias penetram na cavidade da medula e dão origem a vários vasos pequenos localizados periféricamente, que formam numerosos ramos centrais para a medula e periféricos para o osso cortical. Os vasos que penetram no osso cortical distribuem-se pelos canais de Havers e de Volkmann irrigando o osso compacto.

Os ramos que se dirigem para o centro lançam seu sangue em uma extensa rede de grandes **sinusóides** (45 a 80 μm de diâmetro). Os sinusóides drenam para uma **veia central longitudinal**, que, por sua vez, é drenada por veias que saem do osso através do canal nutridor.

É interessante observar que as veias são *menores* do que as artérias, o que estabelece uma pressão hidrostática alta dentro dos sinusóides e, desta maneira, impede seu **colapso**. As veias, artérias e sinusóides formam o **compartimento vascular**, enquanto os espaços interpostos, cheios de **ilhotas de células hemopoéticas** pleomorfas e que se fundem umas com as outras, formam o **compartimento hematopoético** (Fig. 10.14).

Os sinusóides, revestidos por células endoteliais, estão envolvidos por delicados filamentos de **fibras reticulares** e por um grande número de **células reticulares adventíciais**. Prolongamentos das células reticulares adventíciais tocam a escassa membrana basal das células endoteliais, cobrindo uma grande parte da superfície dos sinusóides. Prolongamentos adicionais destas células afastam-se dos sinusóides e estão em contato com prolongamentos semelhantes de outras células reticulares adventíciais, formando uma malha tridimensional que envolve cordões (ilhotas) hematopoéticos delimitados.

As ilhotas de células **hematopoéticas** são constituídas por células sangüíneas em vários estágios de maturação, assim como por **macrófagos**, que destroem os núcleos eliminados das células precursoras das hemácias, as células malformadas e o excesso de citoplasma. Com frequência, prolongamentos citoplasmáticos de macrófagos atravessam os espaços entre as células endoteliais e penetram na luz do sinusóide.

Ao acumular gordura em seu citoplasma, as células reticulares adventíciais passam a assemelhar-se a células adiposas. Seu grande tamanho reduz o volume do compartimento hematopoético, transformando a medula óssea vermelha em medula óssea amarela.

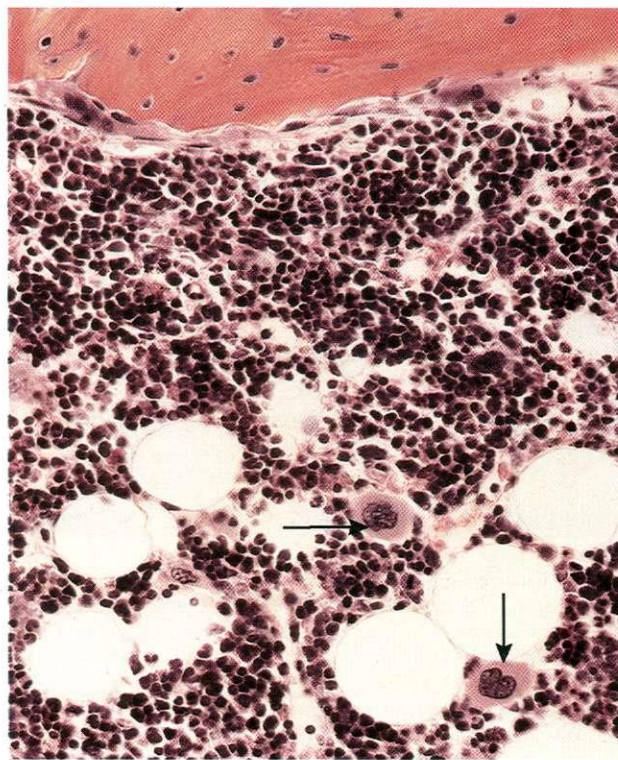


Fig. 10.14 Fotomicrografia de medula óssea humana mostrando dois megacariócitos (setas) (270 \times).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Em algumas leucemias ou em sangramentos graves, as células reticulares adventíciais podem perder seus lipídios e diminuir de tamanho transformando a medula óssea amarela em medula vermelha, desta maneira, tornando disponível mais espaço para a hematopoese.

Hematopoese Pré-Natal

No pré-natal, a hematopoese está subdividida em quatro fases: **mesoblástica**, **hepática**, **esplênica** e **mielóide**.

Duas semanas após a concepção, começa a formação de células do sangue no **mesoderma** do saco **vitelino**, onde células mesenquimatosas se agregam formando grupos denominados **ilhotas sangüíneas (fase mesoblástica)**. As células da periferia destas ilhotas formam a parede do vaso e as células restantes tomam-se **eritroblastos**, que se diferenciam em **eritrócitos** nucleados.

Em torno da 6.^a semana da gestação, a fase mesoblástica começa a ser substituída pela **fase hepática**. Os eritrócitos ainda são nucleados, e os leucócitos aparecem por volta da 8.^a semana de gestação. A **fase esplênica** tem início durante o segundo trimestre e ambas as fases, esplênica e hepática, persistem até o fim da gestação.

Na medula óssea (**fase mielóide**), a hematopoese começa no fim do segundo trimestre. Com o desenvolvimento do sistema esquelético, a medula óssea assume um papel crescente

na formação das células do sangue. Apesar de o fígado e o baço não serem ativos na hematopoese **pós-natal**, eles podem voltar a formar novas células do sangue caso surja a necessidade.

Hematopoese Pós-Natal

A hematopoese pós-natal ocorre quase exclusivamente na medula óssea.

Todas as células do sangue têm um tempo de vida finito. Por isso, elas precisam ser continuamente repostas. Esta reposição é feita pela hematopoese e começa com uma população comum de **células-tronco** localizadas na medula óssea (Fig. 10.15). Diariamente, mais de 10^{11} células sangüíneas são produzidas na medula óssea, a fim de substituir as células que saem da corrente sangüínea, morrem, ou são destruídas. Durante a hematopoese, as células-tronco passam por múltiplas divisões celulares e se diferenciam passando por vários estágios intermediários até darem origem às células do sangue maduras, discutidas anteriormente. O Quadro 10.5 apresenta um esboço das numerosas células intermediárias na formação de cada tipo de célula sangüínea madura. Todo o processo é regulado por vários fatores de crescimento e citocinas que agem em diferentes etapas controlando o tipo de células formadas, assim como a velocidade de sua formação.

Células-tronco, Células Progenitoras e Células Precursoras

As células-tronco são as células menos diferenciadas responsáveis pela formação dos elementos figurados do sangue; as células-tronco dão origem às células progenitoras cuja progênie são as células precursoras.

Todas as células do sangue originam-se das **células-tronco hematopoéticas pluripotentes (CTHP)**, que constituem cer-

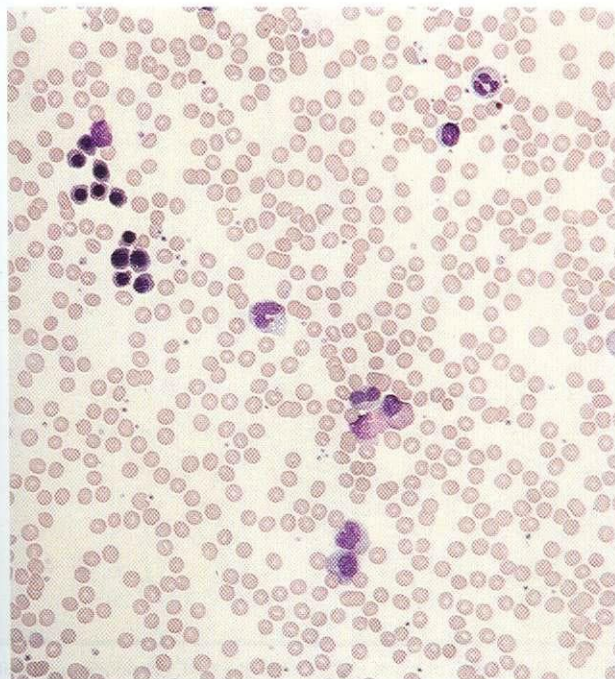


Fig. 10.15 Fotomicrografia de esfregaço de medula óssea humana (270X).

ca de 0,1% da população de células nucleadas da medula óssea. Usualmente elas são amitóticas, mas podem passar por surtos de divisões celulares, dando origem a mais CTHPs assim como a dois tipos de **células-tronco hematopoéticas multipotentes (CTHMs)**. As duas populações de CTHM — a **unidade formadora de colônias-baço (CFU-S)** e a **unidade formadora de colônia-linfócito (CFU-Ly)** — são responsáveis pela formação de várias células progenitoras. As CFU-S são antecessoras das **linhagens de células mielóides** (hemácias, granulócitos, monócitos e plaquetas); as CFU-Ly são antecessoras das **linhagens de células linfóides** (linfócitos T e linfócitos B). Tanto as CTHPs como as CTHMs assemelham-se morfologicamente a linfócitos e constituem uma pequena fração da população de células nulas do sangue circulante.

Geralmente as células-tronco estão no estágio G_0 do ciclo celular, mas podem ser levadas ao estágio G_1 por vários fatores de crescimento e citocinas. As células-tronco iniciais podem ser reconhecidas por expressarem em sua membrana plasmática moléculas marcadoras específicas CD34, bomba p170 e *c-kit*. Os **genes da sequência homeo** podem estar ativos durante a diferenciação nas fases iniciais das células hematopoéticas, especificamente *Hox1* na linhagem de células mielóides (mas não na eritróide) e assim como alguns membros do grupo *Hox2* na linhagem eritróide (mas não na mielóide).

As **células progenitoras** também assemelham-se a pequenos linfócitos mas são **unipotentes** (i.e., estão comprometidas com a formação de uma única linhagem celular, como os eosinófilos). Sua atividade mitótica e diferenciação são controladas por fatores hematopoéticos específicos. Estas células têm uma capacidade limitada de auto-renovação.

As **células precursoras** originam-se das células progenitoras e não têm a capacidade de auto-renovação. Elas têm características morfológicas específicas, que tornam possível reconhecê-las como a primeira célula de uma determinada **linhagem** celular. As células precursoras passam por divisão e diferenciação celular dando origem a um clone de células maduras. Com o avanço da maturação e diferenciação celular, células sucessivas tornam-se menores, os nucléolos desaparecem, a malha de cromatina torna-se mais densa, e as características morfológicas citoplasmáticas aproximam-se das de células maduras (Fig. 10.16).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

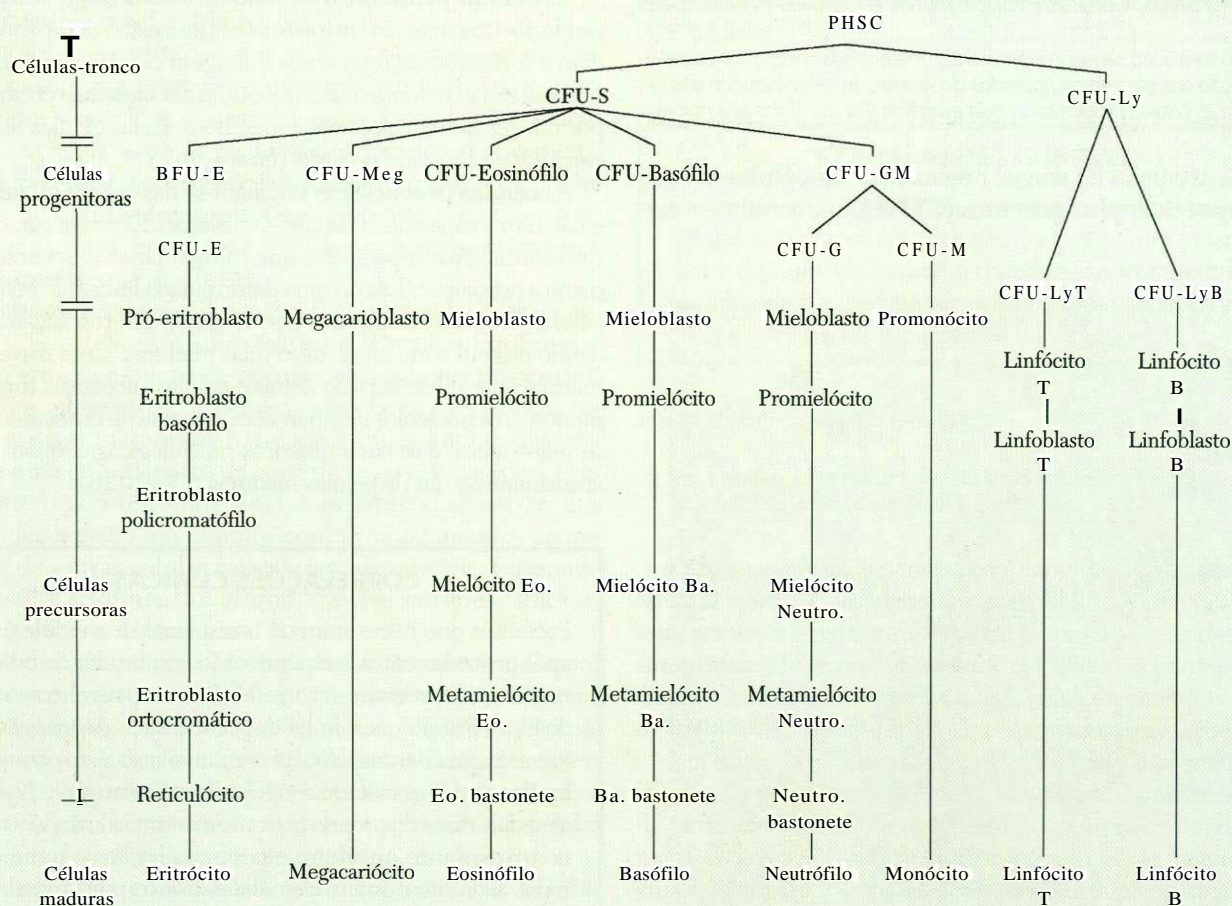
Pacientes que necessitam de transplante de medula óssea após procedimentos terapêuticos (como irradiação ou quimioterapia) precisam ter um MHC compatível com o do doador. Exceto quando há disponibilidade de um gêmeo idêntico para o transplante, é comum o insucesso do enxerto. Isto pode ser evitado congelando em nitrogênio líquido a medula óssea do próprio paciente e **areintroduzindo** (como no **transplante autólogo**) após a irradiação ou quimioterapia. Como o número de células-tronco por unidade de volume da medula óssea é relativamente pequeno, têm que ser colhidos grandes volumes de medula óssea do paciente. Procedimentos mais novos, que utilizam anticorpos monoclonais contra a molécula CD34, expressa somente por es-

tas células, tornam possível o isolamento de células-tronco hematopoéticas pluripotentes e permitem o uso de pequenos volumes de medula óssea enriquecidos com células-tronco hematopoéticas pluripotentes. Estes procedimentos estão sendo experimentados clinicamente em pacientes com vários tipos de malignidades.

Em futuro relativamente próximo, pessoas com doenças hereditárias de células do sangue (p.ex., anemia falciforme) poderão ser tratadas usando células-tronco hematopoéticas geneticamente modificadas. Células-tronco hematopoéticas pluripotentes isoladas do paciente poderão ser transfectadas com o gene normal (p.ex., para hemoglobina) e reintroduzidas como um transplante autólogo. Estas células geneticamente modificadas e contendo o gene normal proliferariam e sua progênie produziria células sangüíneas normais. O paciente ainda estaria produzindo algumas células defeituosas, mas espera-se que uma quantidade suficiente de células normais seja produzida para minimizar o defeito hereditário.

Pesquisadores que estudavam a hematopoese isolaram células individuais semelhantes a linfócitos que, em condições adequadas, dão origem a grupos (*colônias*) de células constituídas por granulócitos, hemácias, monócitos, linfócitos e plaquetas. Desta maneira, foi demonstrado que todas as células do sangue derivam de uma única **célula-tronco pluripotente**. Entretanto, mais freqüentemente células isoladas individuais somente dão origem a hemácias, ou a eosinófilos, ou a um outro tipo de célula do sangue. Como, nestas experiências, o baço foi o local usado para a hematopoese, as células individuais semelhantes a linfócitos foram denominadas **unidade formadora de colônias-baço (CFU-S)**. Observações cuidadosas mostram haver dois tipos de células multipotentes (CFU-S e CFU-Ly), que dão origem à linhagem mielóide de células e aos linfócitos, respectivamente. Novas pesquisas demonstraram que cada célula precursora tem uma CFU unipotente como sua antecessora (ver Quadro 10.5). As células precursoras passam por uma série de divisões e diferenciações celulares até se transformarem em uma célula madura.

QUADRO 10.5 Células da Hematopoese



Ba., basófilo; B F U, unidade formadora de surtos (E, eritrócito); C F U, unidade formadora de colônia (E, eritrócito; G, granulócito; G M, granulócito-monócito; Ly, linfócito; Meg, megacarioblasto); Eo., eosinófilo; Neutro., neutrófilo; PHSC, célula-tronco hematopoética pluripotente. Modificado de Gartner LP, Hiatt JL, Strum J: Histology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.

Fatores Hematopoéticos de Crescimento (Fatores Estimuladores de Colônias)

A hematopoese é regulada por várias citocinas e fatores de crescimento, tais como interleucinas, fatores estimuladores de colônias, proteína- α inibidora de macrófagos e fator steel.

A **hematopoese** é regulada por numerosos fatores de crescimento produzidos por vários tipos celulares. Cada fator age sobre células-tronco, células progenitoras e células precursoras específicas, geralmente induzindo mitose ou diferenciação rápidas, ou ambas (Quadro 10.6). Alguns destes fatores de crescimento também estimulam células do sangue maduras funcionantes. A maioria dos fatores de crescimento hematopoéticos é de glicoproteínas.

Três caminhos são usados para levar os fatores de crescimento a suas células-alvo: (1) transporte pela corrente sangüínea (hormônios endócrinos), (2) secreção por células do estroma da medula óssea perto das células hematopoéticas (como os hormônios parácrinos), e (3) contato direto célula-célula (como as moléculas sinalizadoras de superfície).

Alguns fatores de crescimento — principalmente três **interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6)** — estimulam a proliferação das células-tronco pluripotentes e multipotentes, mantendo, des-

te modo, sua população. Acredita-se que citocinas adicionais, tais como o fator estimulador de colônia-granulócito (G-CSF), IL-3, IL-7, IL-8, IL-11, IL-12, proteína inibidora de macrófagos α (MIP- α) e eritropoetina, sejam responsáveis pela mobilização e diferenciação destas células em células progenitoras unipotentes.

Os **CSFs** também são responsáveis pelo estímulo da divisão celular e pela diferenciação de células unipotentes das linhagens granulocítica e monocítica. A **eritropoetina** ativa células da linhagem eritrocítica, enquanto a **trombopoetina** estimula a produção de plaquetas. O **fator steel** (fator da célula-tronco), que age sobre as células-tronco pluripotentes, multipotentes e unipotentes, é produzido por células do estroma da medula óssea e está inserido em sua membrana celular. As células-tronco precisam entrar em contato com estas células do estroma antes de poderem tornar-se mitoticamente ativas. Acredita-se que a hematopoese não possa ocorrer sem a presença de células que expressem os fatores da célula-tronco, o que explica por que, na vida pós-natal, a formação de células do sangue está restrita à medula óssea (e fígado e baço, quando necessário).

As células hematopoéticas estão programadas para morrer por **apoptose**, a menos que entrem em contato com fatores

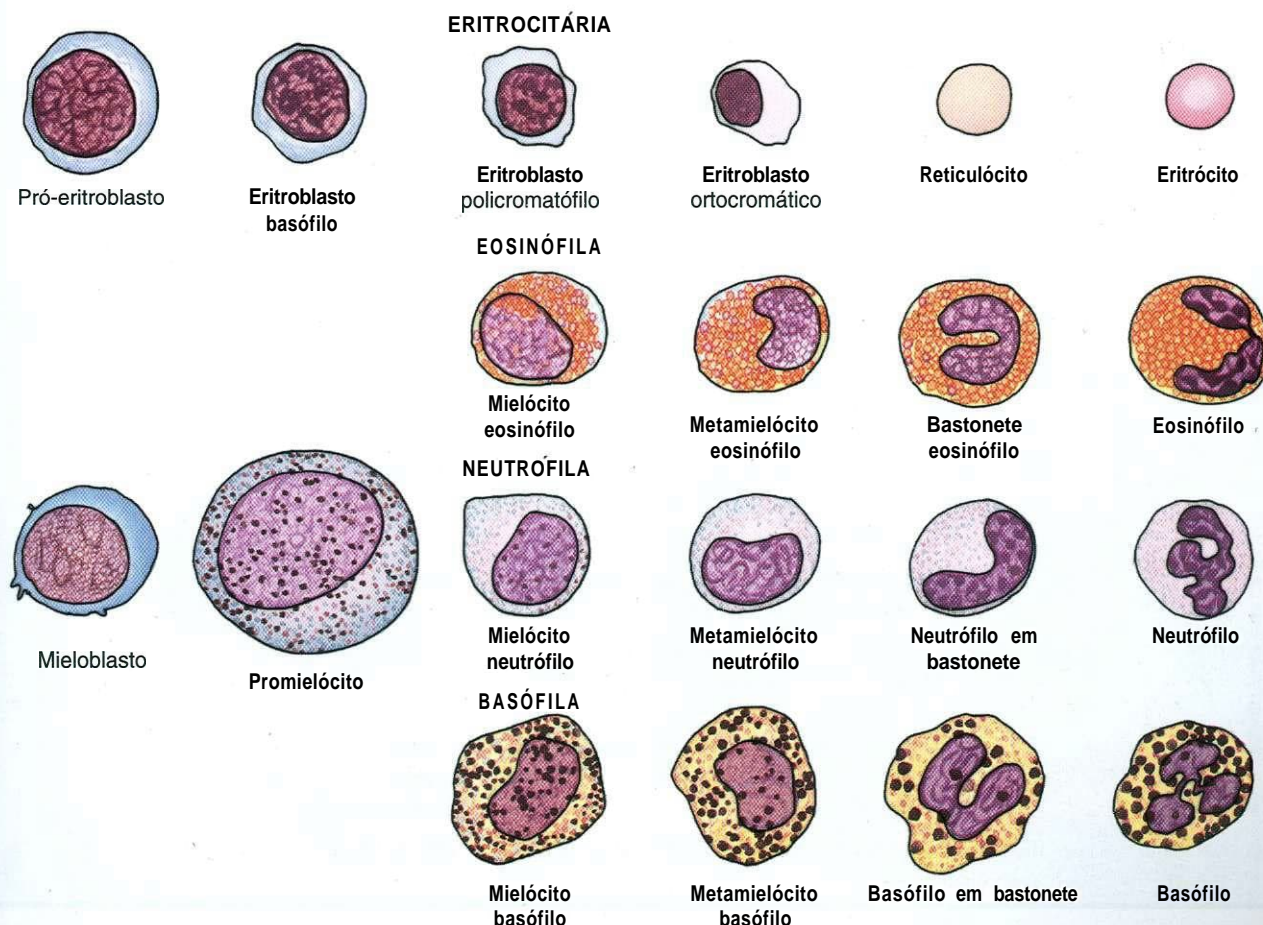


Fig. 10.16 Diagrama esquemático das células precursoras na formação das hemácias e dos granulócitos. O mieloblasto e o promielócito, intermediários na formação dos eosinófilos, neutrófilos e basófilos, não são distinguíveis entre estes três tipos celulares.

QUADRO 10.6 Fatores de Crescimento Hematopoéticos

FATORES	AÇÃO PRINCIPAL	LOCAL DE ORIGEM
Fator de célula-tronco	Promove a hematopoese	Células do estroma da medula óssea
GM-CSF	Promove a mitose e a diferenciação das CFU-GM; facilita a atividade dos granulócitos	Células T; células endoteliais
G-CSF	Promove a mitose e a diferenciação das CFU-G; facilita a atividade dos neutrófilos	Macrófagos; células endoteliais
M-CSF	Promove a mitose e a diferenciação das CFU-M	Macrófagos; células endoteliais
IL-1	Em conjunto com IL-3 e IL-6, promove a proliferação das PHSC, CFU-S e CFU-Ly; suprime precursores eritróides	Monócitos; macrófagos, células endoteliais
IL-2	Estimula a mitose de células T e B ativadas; induz a diferenciação das células NK	Células T ativadas
IL-3	Em conjunto com IL-1 e IL-6, promove a proliferação das PHSC, CFU-S e CFU-Ly assim como de todos os precursores unipotentes (exceto LyB e LyT)	Células T e B ativadas
IL-4	Estimula a ativação de células T e B e o desenvolvimento dos mastócitos e basófilos	Células T ativadas
IL-5	Promove a mitose de CFU-Eo e ativa os eosinófilos	Células T
IL-6	Em conjunto com IL-1 e IL-3, promove a proliferação de PHSC, CFU-S e CFU-Ly; também facilita a diferenciação de CTL e de células B	Monócitos e fibroblastos
IL-7	Promove a diferenciação de CFU-LyB; melhora a diferenciação das células NK	Células reticulares adventíciais?
IL-8	Induz a migração e a desgranulação de neutrófilos	Leucócitos, células endoteliais e células musculares lisas
IL-9	Induz a ativação e a proliferação de mastócitos; modula a produção de IgE; promove a proliferação das células T auxiliares	Células T auxiliares
IL-10	Inibe a produção de citocinas por macrófagos, células T e NK; facilita a diferenciação de CTL e a proliferação de células B e mastócitos	Macrófagos e células T
IL-12	Estimula as células NK; intensifica a função das CTL e das células NK	Macrófagos
Interferons γ	Ativa as células B e os monócitos; estimula a diferenciação de CTL; aumenta a expressão da classe II de HLA	Células T e células NK
Eritropoetina	Diferenciação de CFU-E; mitose de BFU-E	Células endoteliais da rede capilar peritubular do rim; hepatócitos
Trombopoetina	Proliferação e diferenciação de CFU-meg e de megacarioblastos	Desconhecido

CTL, célula T citotóxica; CFU, unidade formadora de colônia (Eo, eosinófilo; G, granulócito; GM, granulócito-monócito; Ly, linfócito; S, baço); CSF, fator estimulador de colônia (G-, granulócito; GM-, granulócito-monócito; M-, monócito); IL, interleucina; NK, *natural killer*; PHSC, células-tronco hematopoéticas pluripotente.

de crescimento. Quando estão morrendo, estas células apresentam núcleos retraídos com cromatina em **grumos** e citoplasma **com** aspecto granuloso denso. Na superfície celular, elas expressam macromoléculas específicas, que são reconhecidas por receptores presentes na membrana plasmática dos macrófagos. Estas células **fagocitárias** englobam e destroem as células em apoptose.

Foi sugerida a existência de fatores responsáveis pela liberação de células do sangue maduras (e quase maduras) pela medula óssea. Tais fatores ainda não foram totalmente caracterizados, mas incluem interleucinas, CSF e o fator *steel*.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Quando **patologicamente** aumentada, a secreção de eritropoetina pode causar **policitemia secundária**, um aumento do número total de glóbulos vermelhos do sangue, levando a um aumento da **viscosidade**, redução da velocidade do fluxo e, desta maneira, impedindo a circulação. Geralmente, o aumento da secreção é causado por tumores de células secretoras de eritropoetina. Estes pacientes podem ter uma contagem de hemácias de 10 milhões de glóbulos vermelhos/mm³.

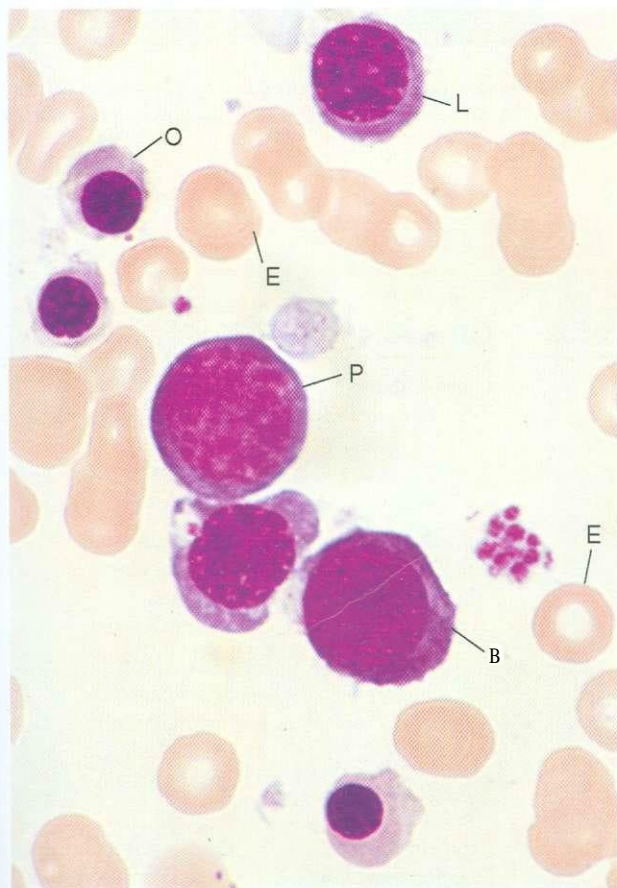


Fig. 10.17 Fotomicrografia dos estágios da formação dos glóbulos vermelhos. P, pró-eritroblasto; B, eritroblasto basófilo; L, eritroblasto policromatófilo; O, eritroblasto ortocromático; E, eritrócito (1.325X).

Eritropoese

A eritropoese, a formação de glóbulos vermelhos, está sob o controle de várias citocinas, particularmente o fator *steel*, *interleucina-3*, *interleucina-9*, fator estimulador de colônia granulócito-monócito (GM-CSF) e eritropoetina.

A **eritropoese**, ou seja a formação de glóbulos vermelhos, gera $2,5 \times 10^{11}$ hemácias por dia. A fim de produzir um número tão elevado de células, dois tipos de células progenitoras unipotentes originam-se da CFU-S: as **unidades formadoras de surtos-eritrócito (BFU-E)** e **unidades formadoras de colônia-eritrócito (CFU-E)**.

Quando o nível de glóbulos vermelhos circulantes é baixo, o rim produz uma alta concentração de **eritropoetina**, que, na presença de IL-3, IL-9, fator *steel* e fator estimulador de colônia granulócito-monócito (GM-CSF), induz a CFU-S a se diferenciar em BFU-E. Estas células passam por um "surto" de atividade mitótica formando um grande número de CFU-

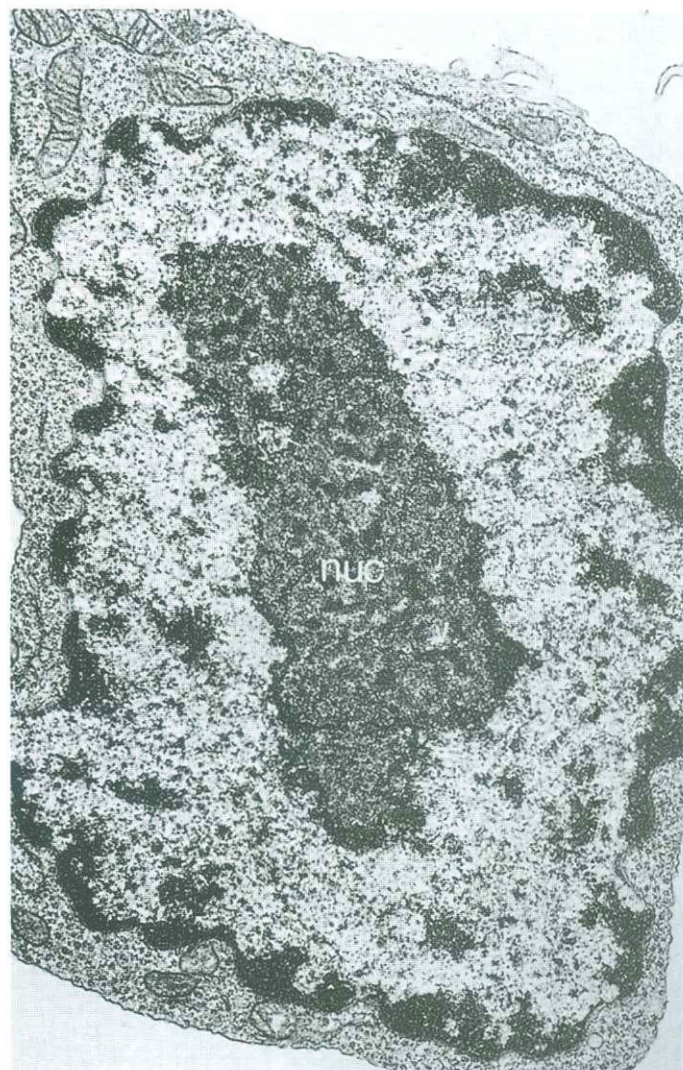


Fig. 10.18 Eletromicrografia do núcleo de um pró-eritroblasto (14.000X). nuc, núcleo. (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

E. É interessante observar que esta transformação requer a perda de receptores para IL-3.

A CFU - E necessita de uma baixa concentração de eritropoetina não somente para sobreviver, mas também para formar o primeiro precursor reconhecível de hemácia, o **pró-eritroblasto** (Fig. 10.17; ver Fig. 10.16). Os pró-eritroblastos e sua progênie (Figs. 10.18 e 10.19) formam grupos esféricos em torno de macrófagos — **células de apoio** (*nurse cells*), que fagocitam os núcleos eliminados assim como o excesso de hemácias ou de hemácias deformadas. Estas células também fornecem fatores de crescimento que auxiliam a eritropoese. As propriedades das células da linhagem eritropoética estão apresentadas no Quadro 10.7.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **anemia por deficiência de ferro** (anemia ferropriva), a forma mais comum de anemia resultante de deficiência nutricional, afeta cerca de 10% da população dos Estados Unidos. Apesar de a causa poder ser uma baixa ingestão dietética de ferro, usualmente, este não é o caso nos Estados Unidos; em vez disso, lá ela é causada ou pela má absorção ou por perda crônica de sangue. As hemácias de uma pessoa deficiente em ferro são menores do que o usual, o paciente apresenta uma palidez esbranquiçada e as unhas têm a forma de colher com cristas longitudinais acentuadas. O paciente queixa-se de fraqueza generalizada, cansaço constante e falta de energia.

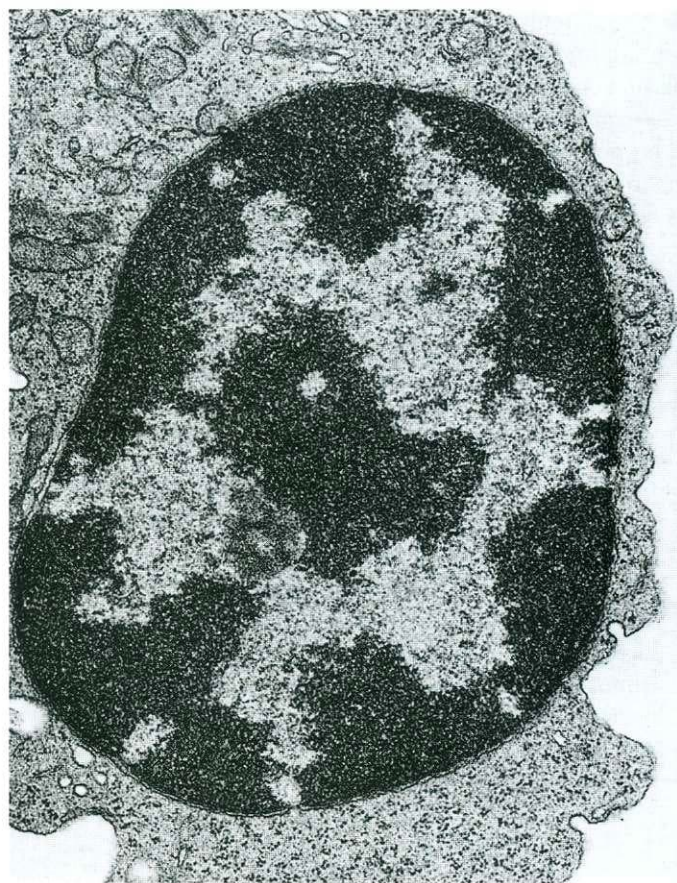


Fig. 10.19 Eletromicrografia de um eritroblasto ortocromático (21.300×). (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

QUADRO 10.7 Células da Série Eritropoética

CÉLULAS	TAMANHO (μM)	NÚCLEO* E MITOSE	NUCLÉOLOS	CITOPLASMA*	MICROSCOPIA ELETRÔNICA
Pró-eritroblasto	14-19	Redondo, vermelho-borgonha; malha delicada de cromatina; mitose	3-5	Cinza-azulado, grumos periféricos	RER escasso; muitos polissomos, poucos mitocôndrios; ferritina
Eritroblasto basófilo	12-17	O mesmo que acima, entretanto a malha de cromatina é mais grosseira; mitose	1-2?	Semelhante ao acima, mas com fundo levemente rosado	Semelhante ao acima, mas alguma hemoglobina está presente
Eritroblasto policromatófilo	12-15	Redondo e fortemente corado; malha de cromatina muito grosseira; mitoses	Nenhum	Rosa-amarelado com fundo preto azulado	Semelhante ao acima, porém mais hemoglobina está presente
Eritroblasto ortocromático	8-12	Pequeno, redondo, denso; excêntrico ou passando por extrusão; ausência de mitoses	Nenhum	Rosa em fundo levemente azulado	Poucos mitocôndrios e polissomos; muita hemoglobina

Continua

QUADRO 10.7 Células da Série Eritropoética *continuação*

CÉLULAS	TAMANHO (μM)	NÚCLEO* E MITOSE	NUCLÉOLOS	CITOPLASMA*	MICROSCOPIA ELETRÔNICA
Reticulócito	7-8	Nenhum	Nenhum	Como as hemácias maduras, mas quando corado com azul-de-cresil mostra retículo azulado em citoplasma rosa	Grupos de ribossomos; células cheias de hemoglobina
Eritrócito	7,5	Nenhum	Nenhum	Citoplasma rosa	Somente hemoglobina

*Cores tais como aparecem com corantes do tipo Romanovsky (ou suas modificações).
RER, retículo endoplasmático rugoso.

Granulocitopoese

A granulocitopoese, a formação dos granulócitos neutrófilos, eosinófilos e basófilos, está sob a influência de várias citocinas, especialmente a G-CSF e αGM-CSF, assim como a IL-1, IL-6, TNF-α e IL-5.

Apesar de a linhagem granulocítica geralmente ser discutida sob um único cabeçalho, como o é aqui, na realidade os três

tipos de granulócitos derivam de suas próprias células-tronco unipotentes (ou bipotentes, como no caso dos neutrófilos) (ver Quadro 10.5). Cada uma destas células-tronco origina-se da célula-tronco pluripotente CFU-S. Assim, a CFU-Eo, da linhagem eosinófila, e a CFU-Ba, da linhagem basófila, passam por divisões celulares dando origem a uma célula precursora, o mieloblasto. Os neutrófilos se originam da célula-tronco bipotente, CFU-GM, cuja mitose produz duas células-tronco

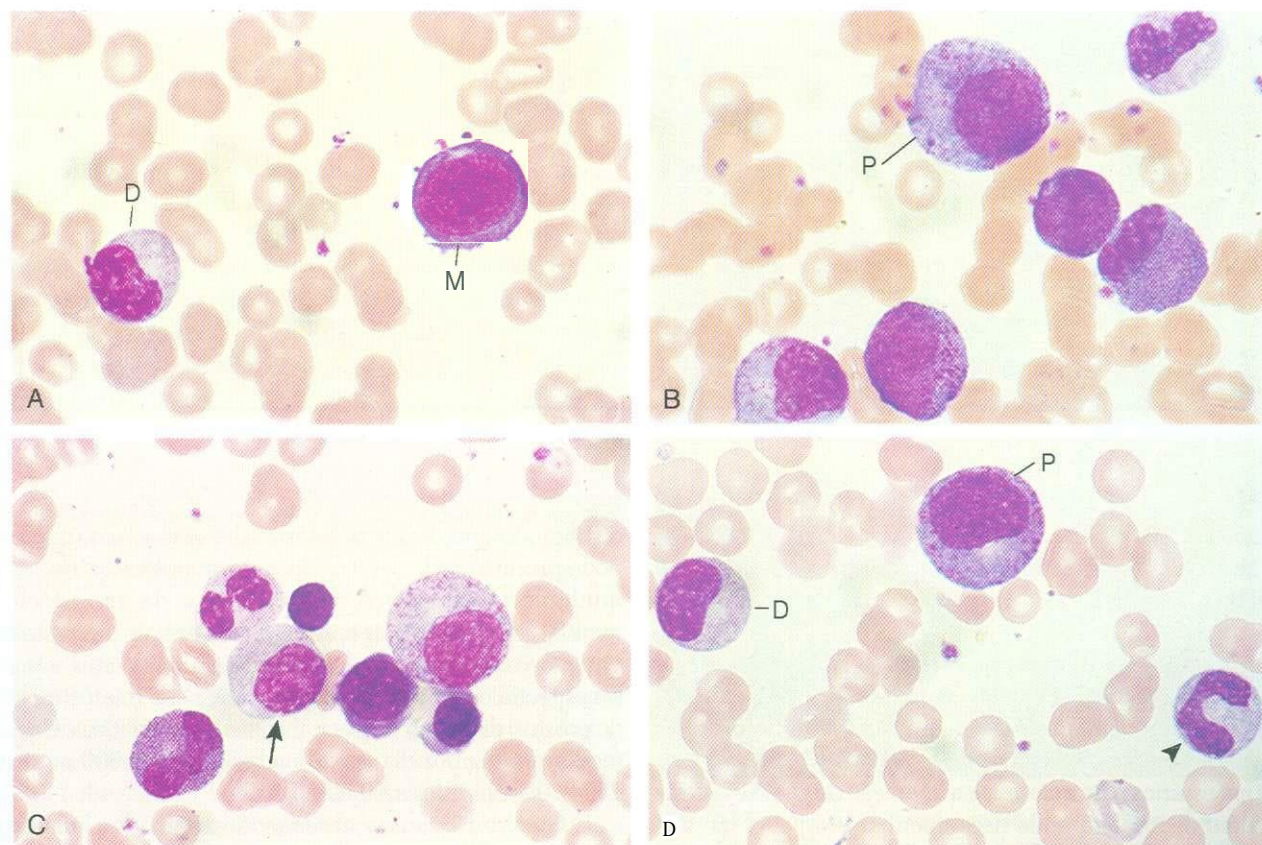


Fig. 10.20 Fotomicrografias da granulocitopoese. A, Mieloblasto (M), metamielócito neutrófilo (D). B, Pró-mielócito (P). C, Mielócito neutrófilo (seta). D, metamielócito neutrófilo (D); neutrófilo em bastonete (cabeça de seta); P, promielócito (1.234×).

QUADRO 10.8 Células da Linhagem do Neutrófilo

CÉLULA	TAMANHO (μM)	NÚCLEO* E MITOSE	NUCLÉOLOS	CITOPLASMA*	GRÂNULOS	MICROSCOPIA ELETRÔNICA
Mieloblasto	12-14	Redondo, azul-avermelhado; malha de cromatina: delicada; mitoses	2-3	Grumos azuis em um fundo azul-claro; bolhas citoplasmáticas na periferia da célula	Nenhum	REG, Golgi pequeno, muitos mitocôndrios e polissomos
Promielócito	16-24	Redondo a oval, azul-avermelhado; malha de cromatina: grosseira; mitoses	1-2	Citoplasma azulado; ausência de bolhas citoplasmáticas na periferia da célula	Grânulos azurófilos	REG, Golgi grande, muitos mitocôndrios, numerosos lisossomos (0,5 μm de diâmetro)
Mielócito neutrófilo	10-12	Achatado, excêntrico; malha de cromatina: grosseira; mitose	0-1	Citoplasma azul-claro	Grânulos azurófilos e específicos	REG, Golgi grande, muitos mitocôndrios, lisossomos (0,5 μm de diâmetro) e grânulos específicos (0,1 μm)
Metamielócito neutrófilo	10-12	Reniforme, malha de cromatina: grosseira; sem mitoses	Nenhum	Citoplasma azul-claro	Grânulos azurófilos e específicos	População de organelas reduzida, mas grânulos como acima
Neutrófilo em bastonete (jovem)	9-12	Em forma de ferradura; malha de cromatina: muito grosseira; sem mitoses	Nenhum	Citoplasma azul-claro	Grânulos azurófilos e específicos	O mesmo que acima
Neutrófilo	9-12	Multilobulado; malha de cromatina: muito grosseira; sem mitoses	Nenhum	Rosa azulado-claro	Grânulos azurófilos e específicos	O mesmo que acima

*Estas cores aparecem usando corantes do tipo Romanovsky (ou suas modificações). REG, retículo endoplasmático granular.

unipotentes, CFU - G (da linhagem dos neutrófilos) e CFU - M, responsável pela linhagem dos monócitos. De modo semelhante à CFU-Ba e à CFU-Eo, a CFU - G divide-se dando origem a mieloblastos.

A proliferação e a diferenciação destas células-tronco está sob a influência de G-CSF, assim como de GM-CSF. Por isso, estes dois fatores facilitam o desenvolvimento dos neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Por sua vez, IL-1, IL-6 e TNF-α são cofatores necessários para a síntese e a liberação de G-CSF e GM-CSF. Além disso, IL-5 pode desempenhar um papel na produção e ativação de eosinófilos.

Os mieloblastos (Fig. 10.20; ver Fig. 10.16) são precursores de todos os três tipos de granulócitos, e eles não podem ser

distinguidos um do outro. Não se sabe se um único mieloblasto pode produzir todos os três tipos de granulócitos, ou se há um mieloblasto específico para cada tipo de granulócito. Os mieloblastos passam por mitoses dando origem a promielócitos, que, por sua vez, dividem-se formando mielócitos. Os grânulos específicos estão presentes no estágio de mielócito, tornando possível distinguir as três linhagens granulocíticas. Um adulto médio produz por dia aproximadamente 800.000 neutrófilos, 170.000 eosinófilos e 60.000 basófilos.

O Quadro 10.8 apresenta de modo detalhado a linhagem dos neutrófilos. As linhagens dos eosinófilos e dos basófilos parecem ser idênticas às dos neutrófilos, exceto pelas diferenças em seus grânulos específicos.

Neutrófilos recém-formados deixam os cordões hematopoéticos *perfurando* as células endoteliais que revestem o *sinusóide*, e não *migrando* entre elas. Tendo entrado no sistema circulatório, os neutrófilos **marginam**; isto é, aderem às células endoteliais dos vasos sanguíneos e permanecem lá até serem necessários. O processo de **marginção** exige a expressão sequencial de várias moléculas de adesão e **integrinas** transmembrana pelos neutrófilos, assim como de moléculas receptoras de superfície específicas pelas células endoteliais, cuja descrição vai além do âmbito deste livro-texto. Por causa do processo de marginção, sempre há muito mais neutrófilos no sistema circulatório do que no sangue circulante.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **leucemia mieloblástica aguda** resulta do descontrole de mitoses de uma célula-tronco transformada, cuja pro-gênie não se diferencia na célula madura. As células envolvidas podem ser CFU-GM, CFU-Eo ou CFU-Ba, cuja diferenciação fica interrompida no estágio de mieloblasto. Esta doença afeta adultos jovens entre 15 e 40 anos de idade e é tratada por quimioterapia intensiva e, mais recentemente, por transplante de medula óssea.

Monocitopoese

Os monócitos partilham suas células bipotentes com os neutrófilos. A CFU-GM passa por mitoses e dá origem a CFU-G e CFU-M (**monoblastos**). A descendência das CFU-M são os **promonócitos**, células grandes (16 a 18 μm de diâmetro) com um núcleo reniforme, excêntrico. O citoplasma dos promonócitos é azulado e contém numerosos grânulos azurófilos.

Na microscopia eletrônica, os promonócitos apresentam um aparelho de Golgi bem desenvolvido, REGabundante e numerosos mitocôndrios. Os grânulos azurófilos são lisossomos, com cerca de 0,5 μm de diâmetro. Um adulto médio forma diariamente mais de 10^{10} monócitos, a maioria dos quais entra na circulação. Em um dia ou dois, os monócitos recém-formados entram nos espaços do tecido conjuntivo do corpo e se diferenciam em **macrófagos**.

Plaquetas

A formação das plaquetas está sob o controle da trombopoetina, que induz o desenvolvimento e a proliferação de células gigantes denominadas megacarioblastos.

O progenitor unipotente das plaquetas, **CFU-Meg**, dá origem a uma célula muito grande, o **megacarioblasto** (25 a 40 μm de diâmetro), cujo único núcleo tem vários lobos. Estas células passam por **endomitose**, na qual a célula não se divide; em vez disso, ela se torna maior e o núcleo se torna poliplóide, chegando a 64 N. O citoplasma azulado acumula grânulos azurófilos. A trombopoetina estimula estas células a se diferenciarem e proliferarem.

Os megacarioblastos diferenciam-se em **megacariócitos** (ver Fig. 10.14), que são células grandes (40 a 100 μm de diâ-

metro), cada uma com um único núcleo lobulado. Na microscopia eletrônica, os megacariócitos apresentam um aparelho de Golgi bem desenvolvido, numerosos mitocôndrios, REGabundante e muitos lisossomos (Fig. 10.21).

Os megacariócitos localizam-se junto a sinusóides, nos quais seus prolongamentos citoplasmáticos fazem protrusão. Estes prolongamentos citoplasmáticos se fragmentam ao longo de invaginações estreitas complexas do plasmalema, denominadas **canais de demarcação**, em grupos de **proplaquetas**. Pouco depois de as proplaquetas serem liberadas, elas se dispersam em plaquetas individuais. Cada megacariócito pode formar vários milhares de plaquetas. O que resta do citoplasma e o núcleo do megacariócito degeneram e são fagocitados por macrófagos.

Linfopoese

Células-tronco hematopoéticas totipotentes dão origem à linhagem de células mielóides, através da CFU-S, assim como à linhagem de células linfóides através da CFU-Ly.

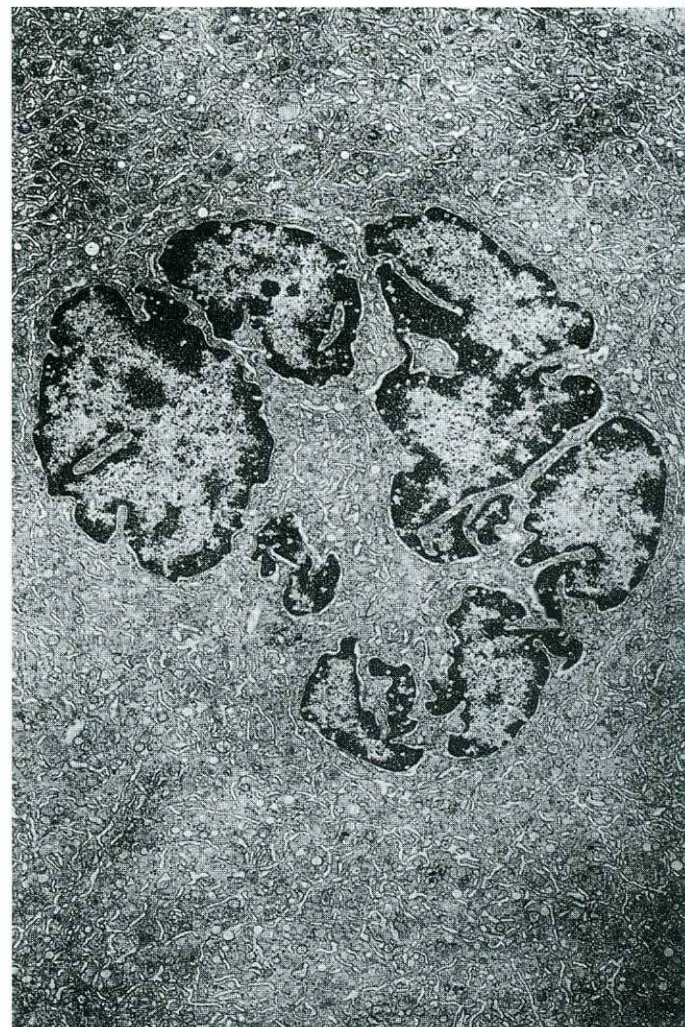


Fig. 10.21 Micrografia eletrônica de megacariócito mostrando a segmentação na formação das plaquetas. Apesar de esta célula possuir um único núcleo, este é lobulado, o que lhe dá o aspecto de uma célula possuindo vários núcleos (3.166 \times). (De Hopkins CR: Structure and Function of Cells. Philadelphia, WB Saunders, 1978.)

A célula-tronco multipotente **CFU-Ly** divide-se na medula óssea formando duas células progenitoras unipotentes, a **CFU-LyB** e a **CFU-LyT**, nenhuma das quais é imunocompetente.

Nas aves, a **CFU-LyB** migra para um divertículo ligado ao intestino, denominado **bolsa de Fabricius** (de onde o nome linfócito B). Neste local, a **CFU-LyB** divide-se várias vezes dando origem a linfócitos B **imunocompetentes** que expressam marcadores de superfície específicos, incluindo anticorpos. Um evento semelhante ocorre nos mamíferos, mas, na ausência de uma bolsa, este desenvolvimento da imunocompetência ocorre em um local da medula óssea, equivalente à bolsa.

As células **CFU-LyT** entram em mitose formando linfócitos T **imunocompetentes**, que se dirigem para o córtex do

timo, onde proliferam, amadurecem e começam a expressar marcadores na superfície celular. Com o aparecimento destes marcadores de superfície no plasmalema dos linfócitos T (tais como receptores de linfócito T e marcadores de agrupamentos de diferenciação), estas células tornam-se linfócitos T **imunocompetentes**. A maioria destas células T recém-formadas é destruída no timo e é fagocitada por macrófagos residentes.

Tanto os linfócitos B como os linfócitos T dirigem-se para órgãos **linfóides** (como o baço e nodos **linfáticos**), onde formam clones de células T e B **imunocompetentes** em regiões bem definidas destes órgãos. A linhagem **linfocitária** está discutida com maiores detalhes no Cap. 12.

Sistema Circulatório

O sistema circulatório é constituído por dois componentes distintos, mas relacionados entre si: o sistema cardiovascular e o sistema linfático. A função do **sistema cardiovascular** é transportar sangue em ambas as direções entre o coração e os tecidos. A função do **sistema linfático** é colher a **linfa**, o excesso de fluido extracelular dos tecidos e levá-lo de volta para o sistema cardiovascular. Desta maneira, o sistema linfático constitui um transporte unidirecional, enquanto o sistema cardiovascular possui uma circulação bidirecional.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular é constituído por dois circuitos: o circuito pulmonar para os pulmões, e o circuito sistêmico para os tecidos do corpo.

O **sistema cardiovascular** é constituído pelo **coração**, um órgão muscular que bombeia o sangue para dois circuitos distintos: o **circuito pulmonar**, que leva o sangue de e para os pulmões, e o **circuito sistêmico**, que distribui o sangue de e para todos os órgãos e tecidos do corpo. Estes circuitos são constituídos por:

- **Artérias**, uma série de vasos que retiram sangue do coração, ramificam-se em vasos de diâmetro cada vez menor, e suprem de sangue todas as regiões do corpo
- **Capilares**, que formam leitos capilares, são uma rede de vasos de paredes delgadas através dos quais gases, nutrientes, resíduos metabólicos, hormônios e substâncias sinalizadoras são trocados entre o sangue e os tecidos do corpo a fim de manter as atividades metabólicas normais
- **Veias**, vasos que drenam os leitos capilares e formam vasos cada vez maiores trazendo o sangue de volta para o coração

Estrutura Geral dos Vasos Sangüíneos

De um modo geral, as artérias têm paredes mais espessas e um diâmetro menor do que suas contrapartes venosas.

A maioria dos vasos sangüíneos tem várias características estruturalmente semelhantes, apesar de existirem dessemelhanças, e estas constituem as bases para a classificação dos vasos em grupos distintos. Por exemplo, as paredes dos vasos sob alta pressão (p.ex., artéria subclávia) são mais espessas do que as que conduzem sangue sob baixa pressão (p.ex., veia subclávia). Além disso, o calibre das artérias diminui a cada bifurcação, enquanto o calibre das veias aumenta a cada convergência alterando, desta maneira, as camadas respectivas das paredes destes vasos. Por isso, as descrições usadas como características distintivas de um determinado tipo de artéria ou veia não são sempre absolutas. Certamente, as paredes dos capilares e das vênulas são totalmente modificadas e menos complexas em comparação com as dos vasos maiores. Em geral, as artérias têm paredes mais espessas e calibre menor do que as veias correspondentes. Além disso, em cortes histológicos as artérias apresentam-se redondas e geralmente não têm sangue na luz.

Túnicas dos Vasos

As paredes dos vasos sangüíneos são compostas por três camadas: íntima, média e adventícia.

Três camadas de tecido, concêntricas distintas, ou **túnicas**, formam a parede de um vaso sangüíneo típico (Fig. 11.1). A camada mais interna, a **íntima**, é constituída por uma única camada de células endoteliais pavimentosas, que formam um tubo revestindo a luz do vaso, e o tecido conjuntivo subendotelial subjacente. A camada intermediária, a **túnica média**, é constituída principalmente por células musculares lisas dispostas concêntricamente em torno da luz. A camada mais externa, a **adventícia**, é constituída principalmente por tecido conjuntivo fibroelástico disposto longitudinalmente.

Túnicas dos Vasos

As paredes dos vasos sangüíneos são compostas por três camadas: íntima, média e adventícia.

Em sua camada mais externa, a íntima contém a **limitante elástica interna**, uma delgada faixa de fibras elásticas, bem desenvolvida nas artérias de tamanho médio. A camada mais externa da túnica média contém outra faixa de fibras elásticas, a **limitante elástica externa**, apesar de esta não ser distinguível em todas as artérias.

Aesculapius

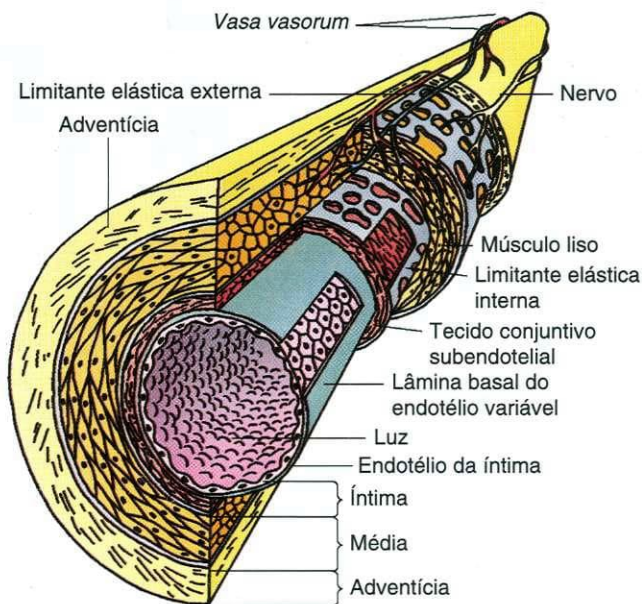


Fig. 11.1 Diagrama de uma artéria típica.

Íntima

A íntima é composta por um epitélio pavimentoso simples e por tecido conjuntivo subendotelial.

As células endoteliais (epitélio pavimentoso simples), que revestem a luz dos vasos sanguíneos, se assentam sobre uma lâmina basal. Estas células, achatadas, são alongadas formando uma lâmina na qual os eixos mais longos das células são mais ou menos paralelos ao eixo maior do vaso, o que permite que cada célula endotelial circunde intimamente a luz de um vaso de pequeno calibre. Nos capilares uma única célula endotelial pode revestir a do vaso. Nos vasos de calibre maior, de várias a muitas células endoteliais individuais são necessárias para revestir a circunferência da luz. As células endoteliais não somente criam uma superfície excepcionalmente lisa, mas também funcionam secretando colágeno dos tipos II, IV e V, lâmina, endotelina, óxido nítrico e o fator de von Willebrand. Além disso, elas possuem enzimas ligadas à membrana, tais como a **enzima conversora da angiotensina (ACE)**, que cinde a **angiotensina I** gerando a **angiotensina II** (ver adiante Regulação da Pressão Sanguínea Arterial), assim como enzimas que inativam a bradicinina, serotonina, prostaglandinas, trombina e noradrenalina; além disso, elas também ligam a lipoproteína lipase, a enzima que degrada lipoproteínas.

Uma **camada subendotelial** fica imediatamente abaixo das células endoteliais. Esta é composta por tecido conjuntivo frouxo e algumas células musculares lisas dispersas, ambos orientados longitudinalmente. Abaixo da camada subendotelial fica a **limitante elástica interna**, especialmente bem desenvolvida nas artérias musculares. A limitante elástica interna, que separa a íntima da média, composta por **elastina**, é uma lâmina fenestrada que torna possível a difusão de substâncias para as regiões mais profundas da parede arterial e a nutrição das células ali localizadas.

Média

A **túnica média**, usualmente a camada mais espessa da parede do vaso, é composta por camadas de músculo liso com orientação helicoidal.

A **túnica média** é a mais espessa do vaso. A média é formada principalmente por **camadas concêntricas de células musculares lisas** dispostas helicoidalmente. Entre as camadas de músculo, há algumas fibras elásticas, colágeno do tipo III e proteoglicanos. As células musculares secretam os elementos fibrosos, que formam lamelas imersas na substância fundamental. As artérias musculares maiores têm uma **limitante elástica externa**, mais delicada do que a limitante elástica interna, que separa a **túnica média** da **adventícia**, mais externa. Capilares e vênulas pós-capilares não possuem uma **túnica média**; nestes pequenos vasos, **pericitos** substituem a média (ver mais adiante).

Adventícia

A **adventícia**, a camada mais externa da parede dos vasos, funde-se com o tecido conjuntivo circundante.

A **adventícia** cobre a superfície externa dos vasos e é composta principalmente por fibroblastos, fibras de colágeno tipo I e fibras elásticas dispostas longitudinalmente. Esta camada torna-se contínua com os elementos do tecido conjuntivo que envolvem o vaso.

VASA VASORUM

Os vasa vasorum abastecem de sangue as paredes musculares dos vasos sanguíneos.

A espessura e a quantidade de músculo dos grandes vasos impedem que as células constituintes das túnicas sejam nutridas por difusão a partir da luz do vaso. As células mais profundas da média e as da adventícia são nutridas pelos **vasa vasorum**, pequenos vasos que cruzam as paredes do vaso e se ramificam profusamente para irrigar as células localizadas basicamente na média e na adventícia. Em comparação com as artérias, as veias têm mais células que não podem ser supridas com oxigênio e nutrientes por difusão porque o sangue venoso contém menos oxigênio e nutrientes do que o sangue arterial. Por este motivo, os **vasa vasorum** são mais abundantes nas paredes das veias do que nas das artérias.

Inervação dos Vasos

Nervos simpáticos dão a inervação vasomotora dos músculos lisos da média.

Uma rede de **nervos vasomotores** do componente simpático do sistema nervoso autônomo **inerva** as células de músculo liso dos vasos sanguíneos. Estes nervos amielínicos, pós-ganglionares, do simpático são responsáveis pela **vasoconstrição** das paredes dos vasos. Como raramente os nervos penetram na média dos vasos, eles não fazem sinapse diretamente

COM as células musculares lisas. Em vez disso, eles liberam o neurotransmissor **noradrenalina**, que se difunde para a média e age sobre as células musculares lisas próximas. Estes impulsos propagam-se por todas as células musculares lisas através de junções comunicantes, desta maneira coordenando toda a camada de células de músculo liso e reduzindo assim o diâmetro da luz do vaso.

As artérias têm um maior número de nervos vasomotores do que as veias, mas as veias também recebem terminações vasomotoras na adventícia. As artérias que irrigam os músculos esqueléticos também recebem nervos **colinérgicos** (do parassimpático) para induzir **vasodilatação**.

Artérias

As artérias são vasos sanguíneos que recebem o sangue do coração.

As artérias são vasos aferentes que levam sangue do coração para os leitos **capilares**. As duas grandes artérias que saem dos ventrículos direito e esquerdo do coração são o **tronco pulmonar** e a **aorta**, respectivamente.

Logo após sair do coração, o **tronco pulmonar** divide-se nas artérias pulmonares direita e esquerda, que penetram nos pulmões nos quais se ramificam. (No Cap. 15 são descritas a ramificação e a irrigação sanguínea **pulmonar**.) As artérias **coronárias**, direita e esquerda, que irrigam o músculo cardíaco, originam-se da aorta na saída desta do **ventrículo esquerdo**.

Ao sair do coração, a **aorta** percorre um arco posterior oblíquo e desce para a cavidade torácica, onde envia ramos para a parede do corpo e para as **vísceras**; a seguir penetra na cavi-

de abdominal, onde envia ramos para a parede do corpo e para as vísceras. A aorta abdominal termina se bifurcando em artérias **ilíacas** comuns direita e esquerda, na **pelve**.

Os três grandes troncos arteriais — a artéria braquiocéfálica direita, a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda — nascem do arco (**crossa**) da aorta irrigando o membro superior, a cabeça e o pescoço. A continuação da ramificação destas artérias, dando origem a um grande número de ramos cada vez **menores**, continua até as paredes dos vasos serem constituídas por somente uma única camada de células endoteliais. Estes vasos, denominados **capilares**, são os menores elementos vasculares funcionais do sistema cardiovascular.

Classificação das Artérias

As artérias são de três tipos: elásticas (condutoras), musculares (distribuidoras) e arteríolas.

As artérias são classificadas em três tipos principais COM base em seu tamanho relativo, nas suas características morfológicas, ou em ambos (Quadro 11.1). Elas são as seguintes, indo das maiores para as menores:

- **Artérias elásticas (condutoras)**
- **Artérias musculares (distribuidoras)**
- **Arteriolas**

Como os vasos diminuem de tamanho de modo contínuo, as mudanças das características morfológicas são graduais, ao irem de um tipo para outro. Por isso, alguns vasos com características de duas categorias não podem ser incluídos de um modo definido em uma categoria específica.

QUADRO 11.1 Características dos Vários Tipos de Artérias

ARTÉRIA	ÍNTIMA	MÉDIA	ADVENTÍCIA
Artéria elástica (<i>condutora</i>) (p.ex., aorta)	Endotélio com corpúsculos de Weibel-Palade, lâmina basal, camada subendotelial, limitante elástica interna incompleta	40-70 membranas elásticas fenestradas; células musculares lisas espalhadas entre as membranas elásticas; limitante elástica externa delgada, <i>vasa vasorum</i> na metade externa	Delgada camada de tecido conjuntivo fibroelástico, <i>vasa vasorum</i> , vasos linfáticos, fibras nervosas
Artéria muscular (<i>distribuidora</i>) (p.ex., artéria femoral)	Endotélio com corpúsculos de Weibel-Palade, lâmina basal, camada subendotelial, limitante elástica interna espessa	Até 40 camadas de células musculares lisas; limitante elástica externa espessa	Delgada camada de tecido conjuntivo fibroelástico; <i>vasa vasorum</i> não muito proeminentes; vasos linfáticos, fibras nervosas
Arteriola	Endotélio com corpúsculos de Weibel-Palade; lâmina basal, camada subendotelial não muito desenvolvida; algumas fibras elásticas em vez de uma limitante elástica interna bem definida	Uma ou duas camadas de células musculares lisas	Tecido conjuntivo frouxo, fibras nervosas
Metarteriola	Endotélio, lâmina basal	Células musculares lisas formam esfíncter pré-capilar	Tecido conjuntivo frouxo escasso

Artérias Elásticas

Camadas concêntricas de membranas elásticas, denominadas membranas fenestradas, ocupam grande parte da média.

A aorta e os ramos que se originam do arco aórtico (a artéria carótida comum e a artéria subclávia), as artérias ilíacas comuns e o tronco pulmonar são **artérias elásticas (condutoras)** (Fig. 11.2). A fresco, as paredes destes vasos podem ser amareladas por causa da abundância de elastina.

A **íntima** das artérias elásticas é constituída por um endotélio sustentado por uma estreita camada subjacente de tecido conjuntivo contendo alguns fibroblastos, células musculares lisas ocasionais e fibras de colágeno. Também estão presentes delgadas lâminas de fibras elásticas, a **limitante elástica interna**.

As células endoteliais das artérias elásticas têm 10 a 15 μm de largura e 25 a 50 μm de comprimento; seu eixo maior tem uma orientação paralela ao eixo longitudinal do vaso. Estas células ligam-se entre si por junções de oclusão. Sua membrana plasmática contém pequenas vesículas, que se acredita estarem relacionadas COM o transporte de água, macromoléculas e eletrólitos. Prolongamentos ocasionais podem projetar-se da membrana plasmática, cruzar a limitante elástica interna e formar junções comunicantes com células de músculo liso localizadas na média. As células endoteliais contêm **corpúsculos de Weibel-Palade**, inclusões envolvidas por membrana, com 0,1 μm de diâmetro e 3 μm de comprimento, que possuem uma matriz densa com ele-

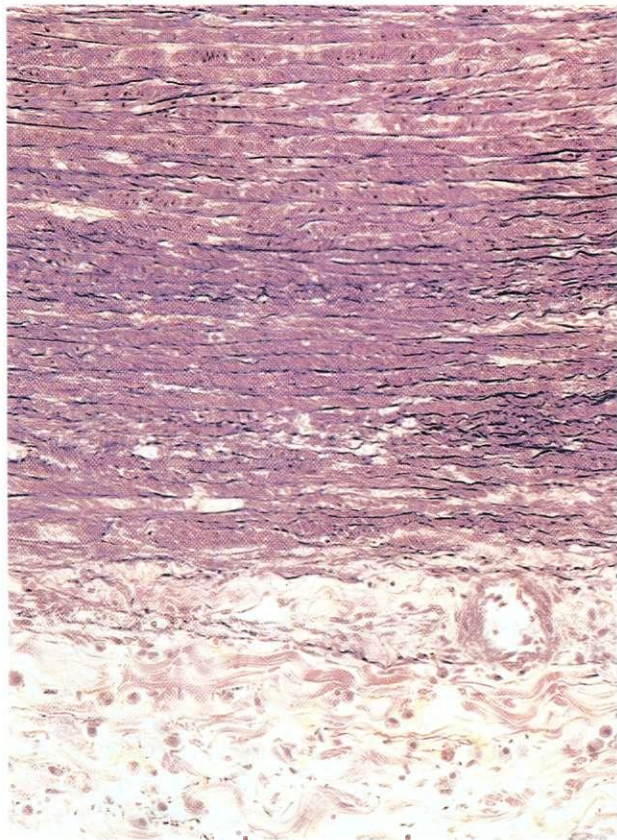


Fig. 11.2 Micrografia óptica de uma artéria elástica (132X). Observar as membranas fenestradas e a adventícia.

mentos tubulares contendo a glicoproteína **fator de von Willebrand**. Este fator, que facilita a coagulação plaquetária durante a formação do coágulo, é produzido pela maioria das células endoteliais, mas somente é armazenado nas artérias.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com a **doença de von Willebrand**, um distúrbio herdado que leva à adesividade defeituosa das plaquetas, têm tempo de coagulação prolongado e excesso de sangramento no local de uma lesão.

A **média** das artérias elásticas é constituída por muitas lamelas fenestradas de elastina, denominadas **membranas fenestradas**, que se alternam COM camadas circulares de células musculares lisas. O número de lamelas de elastina aumenta com a idade; há aproximadamente 40 nos recém-nascidos e 70 nos adultos. Estas membranas fenestradas também aumentam de espessura por causa do depósito continuado de elastina, que constitui grande parte da média; as células de músculo liso são muito menos abundantes nas artérias elásticas do que em algumas artérias musculares. A matriz extracelular, secretada pelas células de músculo liso, é constituída principalmente por **condroitino-sulfato**, fibras de colágeno, reticulares e elásticas. Na média também está presente a **limitante elástica externa**.

A **adventícia** das artérias elásticas é relativamente estreita e é composta por tecido conjuntivo fibroelástico frouxo contendo alguns fibroblastos. Os *vasa vasorum* também são abundantes em toda a adventícia. Leitões capilares originam-se dos *vasa vasorum* e estendem-se para os tecidos da média, onde suprem de oxigênio e nutrientes o tecido conjuntivo e as células musculares lisas. As fenestras das lâminas elásticas tornam possível uma certa difusão de oxigênio e nutrientes para as células da média a partir do sangue que flui pela luz, apesar de a maioria destes nutrientes derivar de ramos dos *vasa vasorum*.

Artérias Musculares

As artérias musculares são caracterizadas por uma túnica média espessa, composta principalmente por células musculares lisas.

As **artérias musculares (distribuidoras)** incluem a maioria dos vasos originários da aorta, exceto os grandes troncos que saem do arco da aorta e da bifurcação terminal da aorta abdominal, que são identificados como artérias **elásticas**. Certamente, a maioria das artérias, desde as que são identificadas por nomes e incluindo aquelas cujo diâmetro é de somente 0,1 mm, é classificada como artéria muscular (p.ex., braquial, ulnar, renal). A característica que identifica as artérias musculares é uma túnica média relativamente espessa composta principalmente por células musculares lisas (Fig. 11.3).

A **íntima** das artérias musculares é mais delgada do que a das artérias elásticas, mas a camada subendotelial contém algumas células musculares lisas; também, contrastando COM as artérias elásticas, a **limitante elástica interna** das artérias musculares é proeminente e apresenta uma superfície ondu-

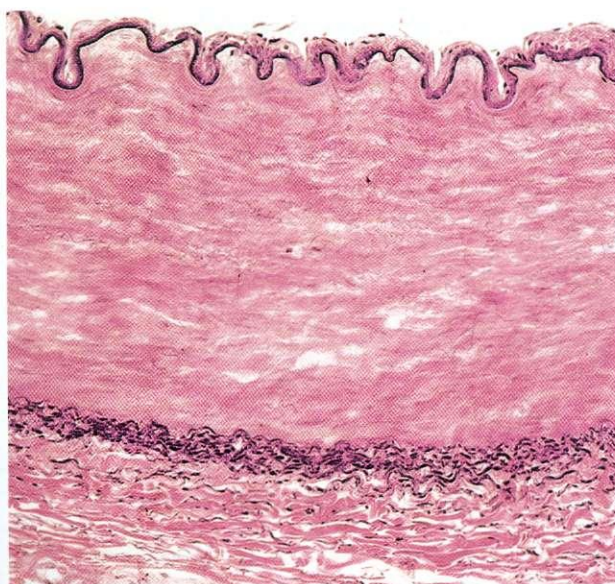


Fig. 11.3 Micrografia óptica de uma artéria muscular (132X). Notar as limitantes elásticas interna e externa e a espessa túnica média.

da à qual o endotélio se adapta. Ocasionalmente, a limitante elástica interna está duplicada; isto é denominado **limitante elástica interna bifida**. Do mesmo modo que nas artérias elásticas, o endotélio lança prolongamentos que passam pelas fenestras da limitante elástica interna e estabelecem junções comunicantes com as células musculares lisas da média situadas perto da interface da íntima. Acredita-se que estas junções comunicantes podem acoplar, metabolicamente, o endotélio com as células musculares lisas.

A **túnica média** das artérias musculares é composta predominantemente por células musculares lisas, mas estas células são consideravelmente menores do que as localizadas nas paredes das vísceras. A maioria das células musculares lisas da túnica média tem orientação circular; entretanto, na adventícia alguns feixes de fibras musculares lisas estão dispostos longitudinalmente. As artérias musculares pequenas têm três a quatro camadas de células musculares lisas, enquanto as artérias musculares maiores podem ter até 40 camadas de células musculares lisas dispostas circularmente. O número de camadas de células diminui com a redução do diâmetro da artéria.

Cada célula muscular lisa está envolvida por uma **lâmina externa** (semelhante à **lâmina basal**), apesar de prolongamentos das células musculares projetarem-se através de intervalos da lâmina basal e formarem junções comunicantes com outras células musculares, garantindo a coordenação das contrações da túnica média. Entremeadas com as camadas de células de músculo liso, há fibras elásticas, fibras de colágeno tipo **III** e condroitino-sulfato, todos secretados pelas células de músculo liso. As fibras de colágeno do tipo **III** (30 nm de diâmetro) dispõem-se em feixes nos espaços intercelulares.

Em cortes histológicos das artérias musculares maiores, a **limitante elástica externa** é identificável como várias camadas de delgadas lâminas elásticas; na microscopia eletrônica, estas lâminas mostram possuir fenestras.

A **túnica adventícia** das artérias musculares é constituída por fibras elásticas, fibras de colágeno (60 a 100 nm de diâmetro) e substância fundamental composta principalmente por **dermatan-sulfato** e **heparan-sulfato**. Esta matriz extracelular é produzida por fibroblastos da adventícia. As fibras de colágeno e elásticas têm uma orientação longitudinal e fundem-se com o tecido conjuntivo circundante. Os *vasa vasorum* e as terminações nervosas, **amielínicas**, localizam-se nas regiões mais externas da adventícia. O neurotransmissor liberado nas terminações nervosas **difunde-se** pelas fenestras da **limitante elástica externa** e vai até a média onde **despolariza** algumas das células musculares lisas superficiais. A **despolarização** propaga-se por todas as células musculares da túnica média através das junções comunicantes.

Arteriolas

As artérias com menos de 0,1 mm de diâmetro são consideradas arteriolas.

As **arteriolas** são os vasos arteriais terminais que regulam o fluxo sanguíneo para os leitos **capilares**. Em cortes histológicos, a espessura da parede de uma **arteríola** é aproximadamente igual à do diâmetro da sua luz (Fig. 11.4). O **endotélio da íntima** é sustentado por uma delgada camada de tecido conjuntivo subendotelial constituído por fibras de colágeno do tipo **III**



Fig. 11.4 Micrografia óptica de uma arteríola e de uma vênula contendo células do sangue (540X).



Fig. 11.5 Micrografia eletrônica de uma arteríola. (De Yamazaki K, Allen TD: Ultrastructural morphometric study of efferent nerve terminals on murine bone marrow stromal cells, and the recognition of a novel anatomical unit: The "neuro-reticular complex." Am J Anat 187:261-276, 1990. Copyright © 1990. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

e algumas fibras elásticas imersas na substância fundamental. A **limitante elástica interna**, delgada, está ausente nas arteríolas pequenas e nas terminais, mas está presente nas arteríolas maiores (Fig. 11.5). Nas pequenas arteríolas, a **média** é composta por somente uma camada de células musculares lisas, que envolve totalmente as células endoteliais (Fig. 11.6). Nas arteríolas maiores, a média consiste de duas a três cama-

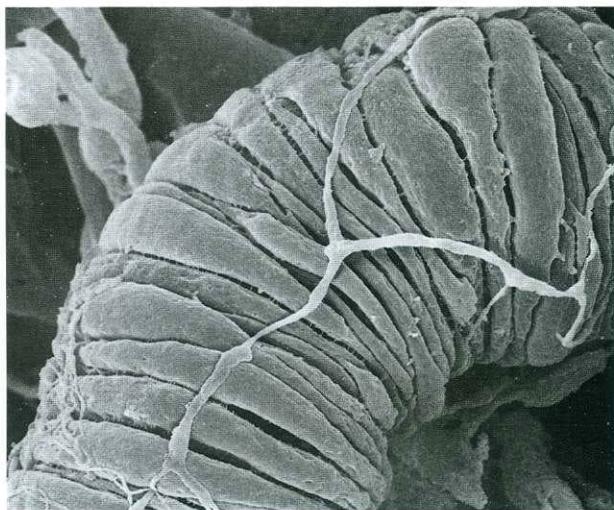


Fig. 11.6 Micrografia eletrônica de varredura de uma arteríola ilustrando a camada compacta de músculo liso e as fibras nervosas que a acompanham (4.200×). (De Fujiwara T, Uehara Y: The cytoarchitecture of the wall and innervation pattern of the microvessels in the rat mammary gland: A scanning electron microscopic observation. Am J Anat 170:39-54, 1984. Copyright © 1984. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

das de células musculares lisas. As arteríolas não possuem uma limitante elástica externa. A **adventícia** das arteríolas é escassa e é representada por tecido conjuntivo fibroelástico com alguns fibroblastos.

As artérias que enviam sangue para os leitos capilares são denominadas **metarteríolas**. Estruturalmente, elas diferem das arteríolas por sua camada de músculo liso não ser contínua; as células musculares individuais são espaçadas e cada uma circunda o endotélio de um capilar que se origina de uma metarteríola. Acredita-se que esta disposição torna possível a estas células musculares lisas funcionarem como um **esfíncter** ao se contraírem, e, desta maneira, controlarem o fluxo sanguíneo que vai para o leito capilar.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As paredes dos vasos enfraquecidas por defeitos embriológicos ou lesadas por doenças como a arteriosclerose, sífilis ou doenças do tecido conjuntivo (p.ex., **síndrome de Marfan** e **síndrome de Ehler-Danlos**) podem inchar no local afetado formando um **aneurisma**. Um maior enfraquecimento pode causar a rotura do aneurisma, uma condição grave que pode levar à morte.

ESTRUTURAS SENSITIVAS ESPECIALIZADAS DAS ARTÉRIAS

As estruturas sensitivas especializadas das artérias incluem o seio carotídeo, o corpo carotídeo e os corpos aórticos.

Três tipos de estruturas sensitivas especializadas estão localizados nas grandes artérias do corpo: os **seios carotídeos**, os **corpos carotídeos** e os **corpos aórticos**. Terminações nervosas destas estruturas monitoram a pressão e a composição do sangue, fornecendo ao encéfalo informações essenciais para o controle dos batimentos cardíacos, respiração e pressão do sangue.

Seio Carotídeo

O seio carotídeo é um barorreceptor localizado na região da artéria carótida interna distal à bifurcação da carótida comum.

O seio carotídeo é um barorreceptor; isto é, ele percebe mudanças da pressão do sangue. Esta estrutura é uma especialização da parede da carótida interna situada logo acima da bifurcação da carótida comum. Neste local, a adventícia deste vaso é relativamente mais espessa e muito rica em terminações nervosas sensitivas do nervo **glossofaríngeo** (IX nervo craniano). Neste local, a túnica média é relativamente mais delgada tornando possível a sua distensão durante o aumento da pressão sanguínea; esta **distensão** estimula as terminações nervosas. Os impulsos aferentes, recebidos pelo centro vasomotor do encéfalo, levam a **vasoconstrição** a ajustar-se, o que resulta na manutenção de uma pressão sanguínea adequada. Pequenos **barorreceptores** adicionais estão localizados na aorta e em alguns dos vasos maiores.

Corpo Carotídeo

O corpo carotídeo funciona como um quimiorreceptor monitorando as mudanças dos níveis de oxigênio e dióxido de carbono, assim como a concentração dos íons hidrogênio.

Uma pequena estrutura oval, denominada **corpo carotídeo**, está localizada na bifurcação da carótida comum. O corpo carotídeo possui terminações nervosas quimiorreceptoras especializadas responsáveis pelo acompanhamento das mudanças dos níveis de oxigênio e de dióxido de carbono, assim como da concentração de H^+ do sangue. O corpo carotídeo, com 3 a 5 mm de diâmetro, é constituído por múltiplos grupos de células de coloração clara contidas no tecido conjuntivo. Na microscopia eletrônica, distinguem-se claramente dois tipos de células parenquimatosas: as **células do glomo (tipo I)** e **células da bainha (tipo II)**.

As **células do glomo** têm um núcleo grande e o conjunto usual de organelas. Elas se caracterizam pela presença de vesículas densas, com 60 a 200 nm de diâmetro, que se assemelham às vesículas localizadas nas células cromafins da medula da adrenal. Os prolongamentos celulares também contêm microtúbulos orientados longitudinalmente, vesículas densas e algumas vesículas elétricas. Estes prolongamentos entram em contato com outras células do glomo e com células endoteliais dos capilares.

As **células da bainha** são mais complexas e têm prolongamentos longos envolvendo quase completamente os prolongamentos das células do glomo. O núcleo destas células é irregular e contém mais heterocromatina do que o das células do glomo; além disso, as células da bainha contêm vesículas densas. Ao penetrarem nos grupos de células do glomo, as terminações nervosas perdem suas células de Schwann e tornam-se cobertas por células da bainha de modo bastante semelhante ao das bainhas feitas pelas células da glia no sistema nervoso central.

Os corpos carotídeos contêm catecolaminas (assim como as células da medula da adrenal e dos paragânglios), mas não se sabe se eles produzem hormônios. Os nervos glossofaríngeo e vago inervam o corpo carotídeo com numerosas fibras aferentes. Em algumas das sinapses, as células do glomo parecem funcionar como corpos de células pré-sinápticas, mas as relações específicas ainda são desconhecidas.

Corpos Aórticos. Os **corpos aórticos** estão localizados no arco da aorta, entre a subclávia direita e a carótida comum direita, e entre a carótida comum esquerda e a subclávia esquerda. Sua estrutura e funções são semelhantes às dos corpos carotídeos.

REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial é regulada pelo centro vasomotor do encéfalo.

O coração, que atua como a bomba cardiovascular, descança entre cada contração, criando, desta maneira, um surto de sangue pressurizado que entra nas artérias elásticas, destas dirige-se para as artérias musculares e para as arteríolas e, finalmente, para os capilares, que irrigam os tecidos. O **centro vasomotor** do encéfalo responde ao monitoramento contínuo

da pressão sanguínea controlando o **tônus vasomotor**, ou estado de contração constante das paredes dos vasos, que é modulado por vasoconstrição e por vasodilatação. A **vasoconstrição** é ativada pelos **nervos vasomotores** do sistema nervoso simpático; a **vasodilatação** é uma função do sistema parassimpático. Durante a vasodilatação, acetilcolina das terminações nervosas da parede dos vasos inicia a liberação de **óxido nítrico (NO)** endotelial, que se difunde para as células musculares lisas, ativando o sistema guanosina monofosfato cíclica (cGMP), o que resulta no relaxamento das células musculares e **dilatação** da luz do vaso.

As células de músculo liso das artérias têm receptores para outras substâncias, além do neurotransmissor noradrenalina. Quando a pressão sanguínea é baixa, os rins secretam a enzima **renina**, que cinde o **angiotensinogênio** do sangue circulante formando a **angiotensina I**. Este vasoconstritor brando é convertido em **angiotensina II** pela enzima conversora da angiotensina (ACE), localizada no plasmalema da luz do endotélio dos capilares (especialmente dos pulmões). A angiotensina II é um vasoconstritor potente, que inicia a contração do músculo liso, desta maneira reduzindo o diâmetro da luz do vaso, o que resulta no aumento da pressão do sangue. Hemorragia grave induz a secreção hipofisária do **hormônio antidiurético (ADH)**, ou **vasopressina**, outro poderoso vasoconstritor.

A estrutura das artérias elásticas permite a distensão de sua parede durante a **sístole** (contração do coração), seguida pela sua retração durante a **diástole** (distensão do coração), ajudando a manter mais constantes a pressão e o fluxo do sangue. As artérias musculares que se originam das artérias elásticas distribuem sangue para o corpo e estão submetidas a mudanças constantes de diâmetro resultantes da vasoconstrição e vasodilatação. A fim de auxiliar na acomodação destas mudanças, a adventícia funde-se frouxamente com o tecido conjuntivo circundante, impedindo, desta maneira, restrições aos vasos durante as contrações e expansões nas mudanças da pressão do sangue.

A localização da artéria também determina a espessura das várias túnicas. Por exemplo, a espessura da média das artérias da perna é maior do que a das artérias do membro superior. Isto é causado pela pressão continuada resultante da força da gravidade. Além disso, as artérias coronárias, que irrigam o coração, são artérias de alta pressão e, como tal, têm uma túnica média espessa. Inversamente, as artérias da circulação pulmonar estão sob baixa pressão; por isso, a túnica média destes vasos é mais delgada.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Mudanças Vasculares Normais e Patológicas

As artérias maiores continuam a crescer até cerca dos 25 anos de idade, apesar de haver espessamento progressivo de sua parede e um aumento do número de lâminas elásticas. A partir da meia-idade, aumenta o número de depósitos de colágeno e proteoglicanos na parede das artérias musculares, reduzindo, desta maneira, sua flexibilidade. Os vasos coronarianos são os primeiros a sofrer os efeitos do envelhecimento, com a íntima mostrando

as maiores mudanças relacionadas com a idade. Estas alterações naturais são semelhantes às mudanças regressivas observadas na **arteriosclerose** (endurecimento das artérias).

As maiores artérias são suscetíveis à **aterosclerose**, uma doença precursora do infarto do coração e do acidente vascular cerebral. A aterosclerose caracteriza-se por infiltrações de material **lipídico** mole, não celular, na parede da íntima; estas infiltrações podem reduzir de modo apreciável o diâmetro da luz, mesmo aos 25 anos de idade. Não está claro se estas condições são fisiológicas ou manifestações de um processo patológico. Entretanto, as placas **fibrosas** que se formam na íntima de pessoas com mais idade são patológicas.

A camada de células musculares lisas da túnica média de uma pessoa saudável se renova, mas quando o endotélio é lesado, as plaquetas, que se acumulam no local, liberam o **fator de crescimento derivado das plaquetas** (PDGF), estimulando a proliferação das células musculares lisas. Em consequência, estas células começam a ficar carregadas com lipídios ricos em colesterol, que estimulam as células musculares a produzir mais colágeno e proteoglicanos, dando início a um ciclo que leva ao espessamento da íntima. Isto lesa ainda mais o endotélio levando à necrose, atraindo mais plaquetas, formando um coágulo e, finalmente, um trombo, que pode ocluir o vaso neste local, ou cair na circulação geral e ocluir um vaso ainda mais perigoso (p.ex., uma artéria coronária ou um vaso cerebral).

A patogênese ainda não é bem conhecida, apesar de teorias de pesquisas atuais indicarem um papel para colesterol, hpoproteínas e alguns mitógenos.

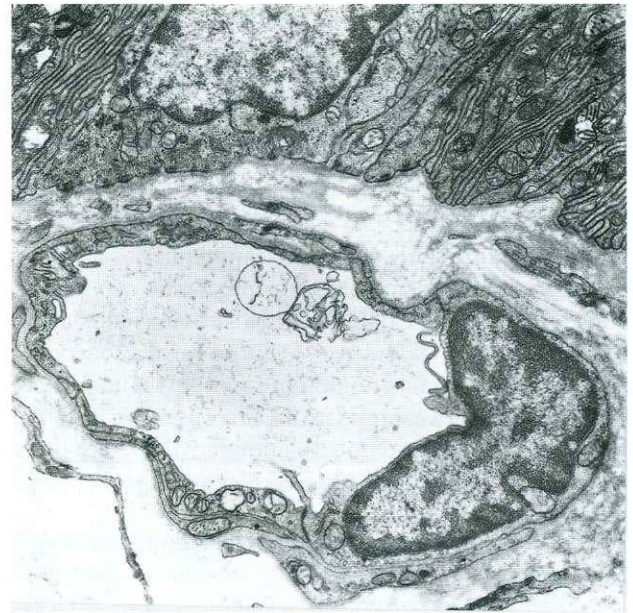


Fig. 11.8 Micrografia eletrônica de um capilar contínuo da glândula submandibular de rato (13.000X). O pericito partilha a lâmina basal da célula endotelial. (De Sato A, Miyoshi S: Morphometric study of the microvasculature of the main excretory duct subepithelia of the rat parotid, submandibular, and sublingual salivary glands. Anat Rec 226:288-294, 1990. Copyright © 1990. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

res: (1) **contínuos**, (2) **fenestrados** e (3) **sinusóides** (Fig. 11.8; ver Fig. 11.12). As diferenças entre eles são discutidas mais adiante.

Estrutura Geral dos Capilares

Os capilares, compostos por uma única camada de células endoteliais, são os menores vasos sanguíneos.

Capilares

Os **capilares** se originam das extremidades terminais das arteríolas (Fig. 11.7), que se ramificam e anastomosam formando um leito (rede) capilar situado entre as arteríolas e as vénulas. A microscopia eletrônica mostrou três tipos de capila-

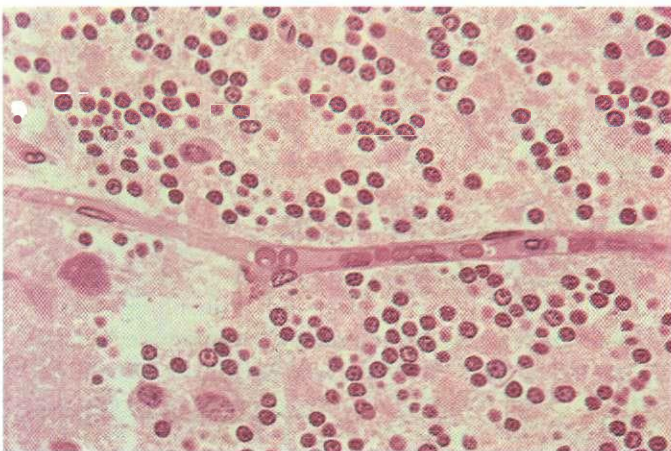


Fig. 11.7 Fotomicrografia de um capilar do cerebelo de macaco (270X).

Os capilares geralmente são pequenos, variando entre 0,25 μm até 1 μm nas células musculares. Os capilares são formados por uma camada única de células endoteliais **pavimentosas**. Estas células medem de 10 a 30 μm e seu eixo maior é paralelo ao fluxo sanguíneo. As células endoteliais são células achatadas, cujas extremidades adelgaçadas chegam a uma espessura de 0,2 μm ou menos; seu núcleo, elíptico, projeta-se na luz do capilar. O citoplasma contém um complexo de Golgi, poucos mitocôndrios, algum retículo endoplasmático granular (REG) e ribossomos livres (Fig. 11.9; ver Fig. 11.8). Filamentos intermediários (9 a 11 nm), localizados em torno da zona perinuclear, têm uma composição variada. Por exemplo, em algumas células os filamentos são compostos por **desmina**, enquanto em outras os filamentos são compostos por **vimentina**, enquanto algumas outras células endoteliais contêm ambas as espécies de filamentos. Estes filamentos dão sustentação estrutural às células endoteliais, mas o significado de sua variação é desconhecido.

O grande número de vesículas pinocíticas associadas a todo o plasmalema constitui uma característica identificadora dos capilares. Estas vesículas podem estar dispostas em conjuntos

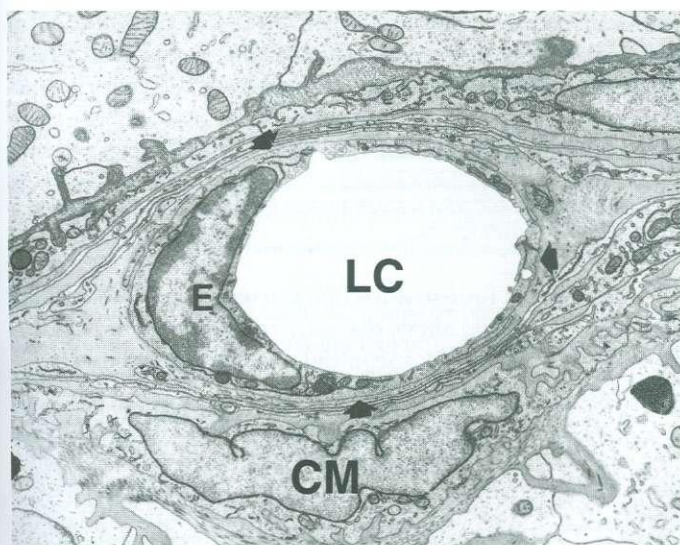


Fig. 11.9 Micrografia eletrônica de um capilar do testículo. LC, luz do capilar; CM, célula mioide; E, núcleo de célula endotelial. As setas representam a lâmina basal. (De Meyerhofer A, Hikim APS, Bartke A, Russell LD: Changes in the testicular microvasculature during photoperiod-related seasonal transition from reproductive quiescence to reproductive activity in the adult golden hamster. *Anat Rec* 224:495-507, 1989. Copyright © 1989. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

regulares, ou duas vesículas podem estar fundidas formando um canal transitório. Nos locais em que as células endoteliais são mais delgadas, uma única vesícula pode ir do plasmalema voltado para a luz, cruzar o citoplasma e chegar ao plasmalema do lado oposto da célula endotelial.

As células endoteliais estão enroladas formando um tubo, e dando à luz um diâmetro que varia de 8 a 10 μm , mas permanece constante por toda a extensão do capilar. Este diâmetro é suficiente para permitir a passagem livre de células individuais do sangue. Apesar de nem todos os leitos capilares sempre estarem abertos, o aumento da demanda inicia a

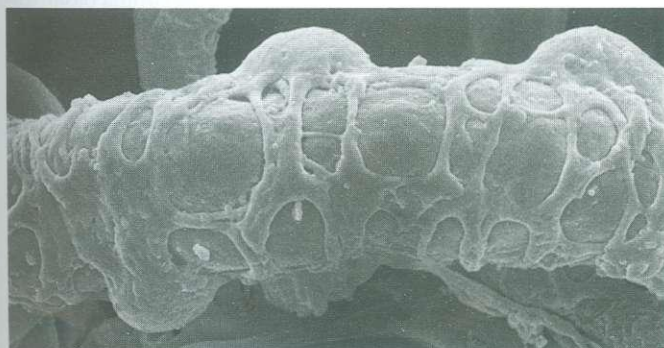


Fig. 11.10 Micrografia eletrônica de varredura de um capilar mostrando pericitos em sua superfície (5.000 \times). (De Fujiwara T, Uehara, Y: The cytoarchitecture of the wall and innervation pattern of the microvessels in the rat mammary gland: A scanning electron microscopic observation. *Am J Anat* 170:39-54, 1984. Copyright © 1984. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

abertura de mais leitos aumentando, desta maneira, o fluxo sanguíneo necessário para atender às necessidades fisiológicas. A superfície externa das células endoteliais está envolvida por uma lâmina basal secretada pelas próprias células endoteliais (Fig. 11.9). Cortadas transversalmente, as paredes dos capilares pequenos mostram-se constituídas por uma célula endotelial, enquanto partes de duas ou três células endoteliais contribuem para a formação dos capilares maiores. Nas junções celulares, as células endoteliais tendem a se sobrepor formando uma prega marginal, que se projeta na luz. As células endoteliais estão unidas por junções de oclusão.

Pericitos estão localizados no lado externo da parede dos capilares e das pequenas vênulas, onde parecem circundá-los (Figs. 11.10 e 11.11). Estas células têm longos prolongamentos primários, localizados ao longo do eixo maior do capilar, e dos quais saem prolongamentos secundários que envolvem o capilar e formam algumas junções comunicantes com células endoteliais. Os pericitos compartilham a lâmina basal das células endoteliais. Os pericitos possuem um pequeno complexo de Golgi, mitocôndrios, RE G, microtúbulos e filamentos que se estendem para os prolongamentos. Estas células também contêm tropomiosina, isomiosina e proteína quinase, todas relacionadas com o processo de contração que regula o fluxo de sangue pelos capilares. Além disso, como foi discutido no Cap. 6, depois de lesões, os pericitos podem diferenciar-se tornando-se células musculares lisas e células endoteliais das paredes de arteríolas e de vênulas.



Fig. 11.11 Micrografia eletrônica de um capilar fenestrado e seu pericito, em corte transversal. Notar que as células endoteliais e o pericito do capilar partilham a mesma lâmina basal. (De Sato A, Miyoshi S: Morphometric study of the microvasculature of the main excretory duct subepithelia of the rat parotid, submandibular, and sublingual salivary glands. *Anat Rec* 226:288-294, 1990. Copyright © 1990. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

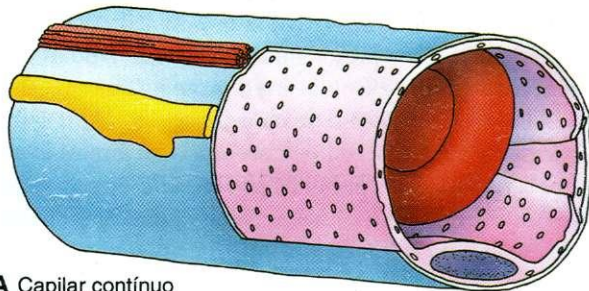
Classificação dos Capilares

Os capilares são de três tipos: contínuos, fenestrados e sinusóides (Fig. 11.12); eles diferem por sua localização e estrutura.

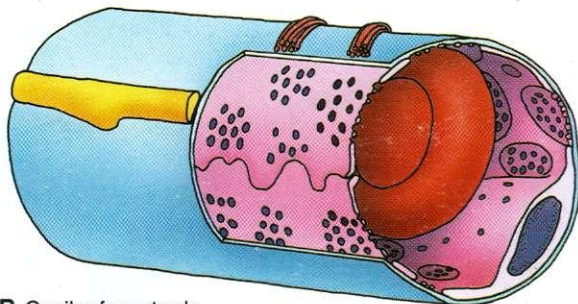
Capilares Contínuos

Os capilares contínuos não têm poros nem fenestras em sua parede.

Os **capilares contínuos** estão presentes nos tecidos muscular, nervoso e conjuntivo, enquanto no tecido encefálico eles são classificados como capilares contínuos modificados. As junções entre as suas células endoteliais são do tipo **junção de oclusão**, que impede a passagem de muitas moléculas. Substâncias como aminoácidos, glicose, nucleosídeos e purinas cruzam a parede dos capilares utilizando um transporte mediado por transportador. Nestas células, os sistemas de transporte possuem uma polaridade tal que a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase fica localizada somente na membrana celular voltada para a luz. Há evi-



A Capilar contínuo



B Capilar fenestrado



C Capilar sinusóide (descontínuo)

Fig. 11.12 Diagrama dos três tipos de capilares. A, Contínuo. B, Fenestrado. C, Sinusóide.

dência de que a regulação desta barreira está localizada dentro das células endoteliais, mas é influenciada por produtos formados pelos astrócitos associados aos capilares.

Capilares Fenestrados

Os capilares fenestrados possuem poros (fenestras) em suas paredes fechados por diafragmas.

Os **capilares fenestrados** têm **poros (fenestras)** em suas paredes com 60 a 80 nm de diâmetro fechados por um **diafragma**. Estes capilares são encontrados no pâncreas, intestino e glândulas endócrinas.

Os poros dos capilares fenestrados são cobertos por diafragmas muito finos. Quando observado depois de processamento por sombreamento com platina-carbono, o diafragma mostra oito fibrilas que se irradiam de uma área central e formam canais em forma de cunha, cada um com uma abertura com cerca de 5,5 nm. Estes complexos poro-diafragma apresentam um espaçamento regular com cerca de 50 nm de distância entre eles, mas formam grupos; desta maneira, a maior parte da parede endotelial dos capilares fenestrados não tem fenestras (ver Fig. 11.12B). Uma exceção é o **glomérulo renal**, composto por capilares fenestrados sem diafragma.

Capilares Sinusóides

Os capilares sinusóides possuem células endoteliais e uma lâmina basal descontínua e contêm muitas fenestras grandes sem diafragma aumentando as trocas entre o sangue e o tecido.

Os canais vasculares de alguns órgãos do corpo, que incluem medula óssea, fígado, baço, órgãos linfáticos e algumas glândulas endócrinas, são denominados **sinusóides**, lagos ou canais sangüíneos irregulares, que se adaptam à forma da estrutura na qual estão localizados. A conformação peculiar de um sinusóide é determinada pelos componentes do parênquima do órgão no meio dos quais se forma, durante a organogênese.

Por causa de sua localização, os capilares sinusóides têm um diâmetro aumentado para 30 a 40 μm (Fig. 11.12C). Eles também contêm muitas grandes fenestras sem diafragma; a parede endotelial pode ser descontínua, assim como a lâmina basal, tornando possível uma maior troca entre o sangue e os tecidos. Em alguns órgãos, o endotélio que reveste os sinusóides é delgado e contínuo (como em alguns órgãos linfáticos); em outros, ele pode ter áreas contínuas misturadas com áreas com fenestras (como nas glândulas endócrinas). Apesar de as células endoteliais não possuírem vesículas pinocíticas, macrófagos podem estar localizados seja dentro ou ao longo do exterior da parede do capilar.

Regulação do Fluxo Sangüíneo no Leito Capilar

Anastomoses Arteriovenosas

As anastomoses arteriovenosas são ligações vasculares diretas entre arteríolas e vênulas sem passar por um leito capilar.

A maioria das artérias termina em um leito capilar, que, por sua vez, lança o sangue em vênulas para o seu retorno para o

lado venoso do sistema cardiovascular. Entretanto, em muitas partes do corpo, a artéria simplesmente se une a um canal venoso formando uma **anastomose arteriovenosa (AAV)**. A estrutura das extremidades arterial e venosa da AAV é semelhante à da artéria e da veia, respectivamente, enquanto o segmento intermediário tem uma túnica média mais espessa e uma camada subendotelial composta por células poligonais roliças, que são células musculares lisas modificadas dispostas longitudinalmente.

Quando a AAV está fechada, o sangue passa pelo leito capilar; quando este desvio está aberto, uma grande parte do sangue deixa de passar pelo leito capilar e flui pela AAV. Estes desvios são úteis para a termorregulação e são abundantes na pele. Os segmentos intermediários das AAVs são ricamente inervados com nervos adrenérgicos e colinérgicos. Enquanto a maioria dos nervos periféricos é controlada, em parte, por estímulos locais, os nervos das AAVs são controlados pelo sistema termorregulador encefálico.

Glomos

Os leitos ungueais e as pontas dos dedos das mãos e dos pés são vascularizados por **glomos**. O glomo é um pequeno órgão oval que recebe uma arteríola destituída de lâmina elástica e dotada de uma camada de células musculares lisas ricamente inervadas, que envolve o vaso; desta maneira controla o fluxo sanguíneo para a região, antes de desembocar em um plexo venoso. Ainda não é bem conhecido todo o complexo do glomo.

Canal Central

Metarteríolas formam a porção proximal de um canal central e canais diretos formam a porção distal do canal central.

O fluxo de sangue do sistema arterial é controlado ou por **metarteríolas** (dotadas de esfíncteres pré-capilares) ou por **arteríolas terminais**. Deste modo, as metarteríolas formam a porção proximal de um **canal central**, enquanto a porção distal deste é formada pelo **canal direto**, uma estrutura que recebe este nome por não possuir esfíncteres pré-capilares. Os canais diretos drenam o leito capilar e lançam o sangue em **pequenas vênulas** do sistema venoso (Fig. 11.13). Quando os esfíncteres pré-capilares se contraem, o fluxo sanguíneo através do canal central desvia-se do leito capilar e vai diretamente para as vênulas.

HISTOFISIOLOGIA DOS CAPILARES

Capilares são regiões nas quais o fluxo sanguíneo é muito lento tornando possível a realização de trocas de material entre o sangue circulante e o tecido conjuntivo extravascular.

As células endoteliais dos capilares contêm dois sistemas distintos de poros: os **pequenos poros** (~ 9 a 11 nm de diâmetro) e os **grandes poros** (~ 50 a 70 nm de diâmetro). Acredita-se que os poros menores sejam **descontinuidades** nas junções entre as células endoteliais. Os grandes poros são representados por fenestras e vesículas transportadoras. Oxigênio,

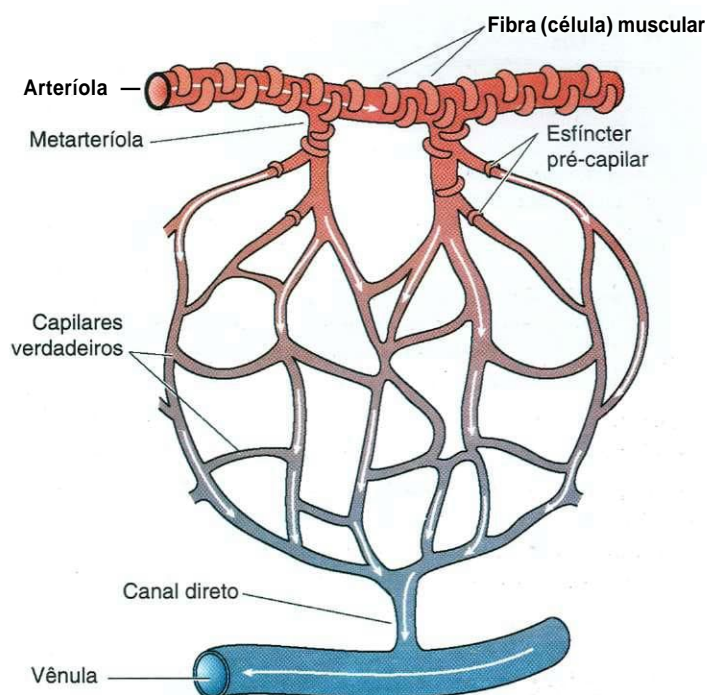


Fig. 11.13 Diagrama do controle do fluxo sanguíneo através de um leito capilar. Fechando os esfíncteres pré-capilares, o canal central, constituído pela metarteríola, do lado arterial, e o canal direto, do lado venoso, podem desviar o fluxo sanguíneo do leito capilar.

dióxido de carbono e glicose podem difundir-se ou ser transportados atravessando o plasmalema, **difundindo-se** pelo citoplasma e, finalmente, cruzando o plasmalema do outro lado e indo para o espaço extravascular. As moléculas de água e as hidrófilas (~ 1,5 nm) simplesmente difundem-se através das junções intercelulares.

Moléculas solúveis em água com diâmetro maior do que 11 nm são transportadas do plasmalema voltado para a luz para o plasmalema do outro lado através de numerosas vesículas de pinocitose adjacentes à membrana celular. Este processo é denominado **transcitose** (Fig. 11.14) porque o material atravessa toda a célula em vez de permanecer dentro dela. Nos capilares contínuos, a substância é captada por vesículas abertas localizadas no plasmalema junto à luz. Estas vesículas são então transportadas através do citoplasma para o plasmalema oposto, onde elas se fundem com ele e lançam seu conteúdo no espaço extravascular. Este é um processo eficiente, pois o número de vesículas destas células endoteliais pode exceder $1.000/\mu\text{m}^2$. Parece que estas vesículas fazem parte de uma população estável proveniente do complexo de Golgi através de um mecanismo de renovação fusão-fissão.

Os leucócitos saem da corrente sanguínea e penetram no espaço extravascular passando através das junções intercelulares por meio de um processo denominado **diapedese**. A **histamina** e a **bradicinina**, cujos níveis estão aumentados durante o processo inflamatório, aumentam a permeabilidade das vênulas pós-capilares, causando a passagem de um excesso de fluido para o espaço extravascular. Este excesso de fluido extravascular leva ao entumescimento dos tecidos, denominado **edema**.

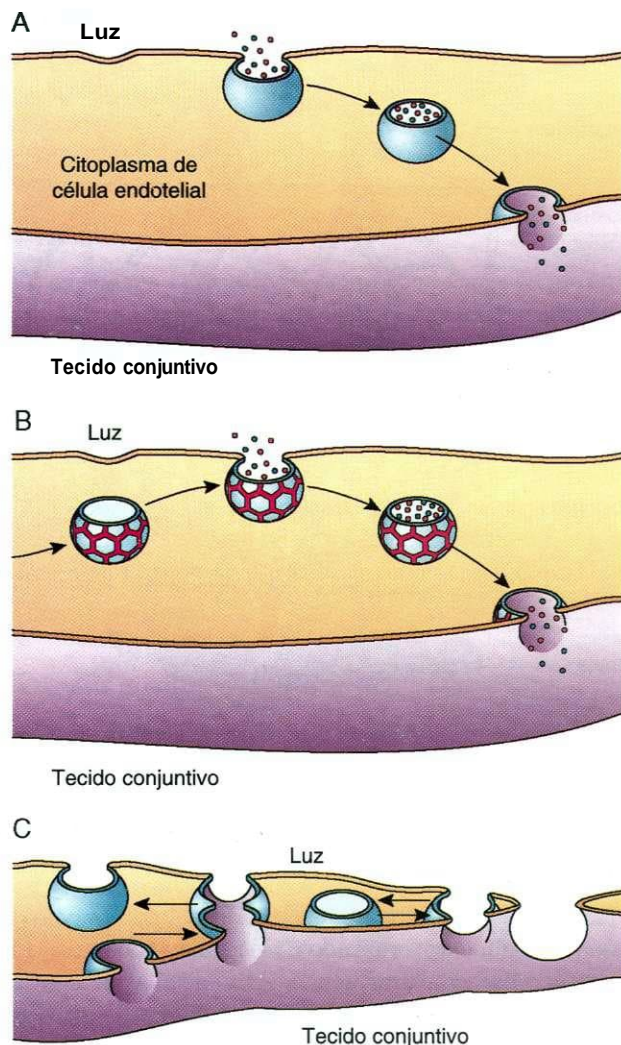


Fig. 11.14 Diagrama dos vários métodos de transporte através do endotélio capilar. A, Vesículas de pinocitose, que se formam na superfície voltada para a luz, atravessam a célula endotelial e liberam seu conteúdo na superfície oposta nos espaços do tecido conjuntivo. B, Vesículas derivadas da rede *trans* do Golgi, possuidoras de capas de clatrina e moléculas receptoras, fundem-se com a superfície das células endoteliais voltada para a luz e capturam ligantes específicos da luz do capilar. Estas vesículas destacam-se, cruzam a célula endotelial, fundem-se com a membrana da superfície oposta e liberam seu conteúdo no tecido conjuntivo. C, Nas regiões nas quais a célula endotelial está muito adelgada, as vesículas de pinocitose (ou as vesículas derivadas da rede *trans* do Golgi) podem fundir-se umas com as outras formando fenestras transitórias, que ocupam toda a espessura da célula endotelial, possibilitando que material vá da luz para o tecido conjuntivo. (A-C, Adaptado de Simionescu N, Simionescu M; In Ussing H, Bindslev N, Sten-Knudsen O [eds]: *Water Transport Across Epithelia*. Copenhagen, Munksgaard, 1981. Copyright © 1981 Munksgaard International Publishers Ltd., Copenhagen.)

As células endoteliais dos capilares também secretam várias substâncias incluindo **colágeno tipo II**, **colágeno tipo IV**, **colágeno tipo V**, **fibronectina** e **laminina**, todas as quais são liberadas na e tornam-se parte da matriz extracelular. Além disso, as células endoteliais produzem várias outras substâncias importantes relacionadas à **coagulação**, ao **tônus do músculo liso vascular**, **circulação dos linfócitos** e **movimento dos neutrófilos**.

Uma substância vasoconstritora, a **endotelina I**, secretada por células endoteliais dos capilares, liga-se às células musculares lisas dos vasos. Ela age como um agente hipertensivo mantendo as células musculares lisas contraídas durante longos períodos aumentando, assim, a pressão sanguínea. Apesar de a endotelina I ser muito mais efetiva do que a angiotensina II, não se sabe quão difundidos seus efeitos são realmente.

Moléculas de adesão (L-selectina e β_2 -integrinas), expressas na membrana plasmática de leucócitos em migração, ligam-se a receptores da membrana plasmática das células endoteliais de capilares nos locais de inflamação. Os leucócitos ligados vão para o tecido conjuntivo, onde realizam suas funções no processo inflamatório. A **prostaciclina**, um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, também é liberada pelos capilares.

Além destas funções, os capilares também desempenham um papel de manutenção convertendo substâncias como serotonina, noradrenalina, bradisinina, prostaglandinas e trombina em compostos inativos.

Nos capilares do tecido adiposo, enzimas da superfície das células endoteliais degradam **lipoproteínas** do sangue para triglicerídios e ácidos graxos, que são armazenados pelos adipócitos.

Veias

Veias são vasos que levam o sangue de volta para o coração.

Na extremidade distal dos capilares ficam pequenas vênulas, início do retorno venoso, que retiram o sangue dos órgãos e tecidos e o levam de volta para o coração. Estas vênulas lançam seu conteúdo em veias maiores e este processo continua como os vasos tornando-se cada vez maiores ao se dirigirem para o coração. Como não somente as veias são muito mais numerosas do que as artérias, mas em geral o diâmetro de sua luz também é maior, quase 70% do volume total do sangue fica nestes vasos. Em cortes histológicos, as veias são paralelas às artérias; entretanto, sua parede em geral está colabada por ser mais delgada e menos elástica do que a das artérias, pois o retorno venoso é um sistema de baixa pressão.

Classificação das Veias

Com base em seu diâmetro e na espessura de sua parede, as veias são classificadas em três grupos: pequenas, médias e grandes.

A estrutura das veias não é uniforme, mesmo nas veias de mesmo tamanho, ou na mesma veia em toda a sua extensão. As veias são descritas como possuindo as mesmas três camadas (i.e., túnica íntima, média e adventícia) que as artérias (Quadro 11.2). Apesar de as camadas muscular e elástica não serem tão bem desenvolvidas, os componentes de tecido conjuntivo das veias são mais desenvolvidos do que nas artérias. Em algumas áreas do corpo, nas quais as estruturas contendo as veias as protegem da pressão (p.ex., retina, meninges, placenta, pênis), as veias têm pouco ou nenhum músculo liso em sua parede; além disso, o limite entre a íntima e a média da maioria das veias não é claramente distinguível.

QUADRO 11.2 Características das Veias

TIPO	ÍNTIMA	MÉDIA	ADVENTÍCIA
Grandes veias	Endotélio; lâmina basal, valvas em algumas; tecido conjuntivo subendotelial	Tecido conjuntivo; células musculares lisas	Feixes de células musculares lisas orientados longitudinalmente; células musculares cardíacas próximo à sua entrada no coração; camadas de colágeno com fibroblastos
Veias médias e pequenas	Endotélio; lâmina basal; valvas em algumas; tecido conjuntivo subendotelial	Fibras reticulares e elásticas, algumas células musculares lisas	Camada de colágeno com fibroblastos
Vênulas	Endotélio; lâmina basal (pericitos, vênulas pós-capilares)	Tecido conjuntivo escasso e algumas células musculares lisas	Algum colágeno e alguns fibroblastos

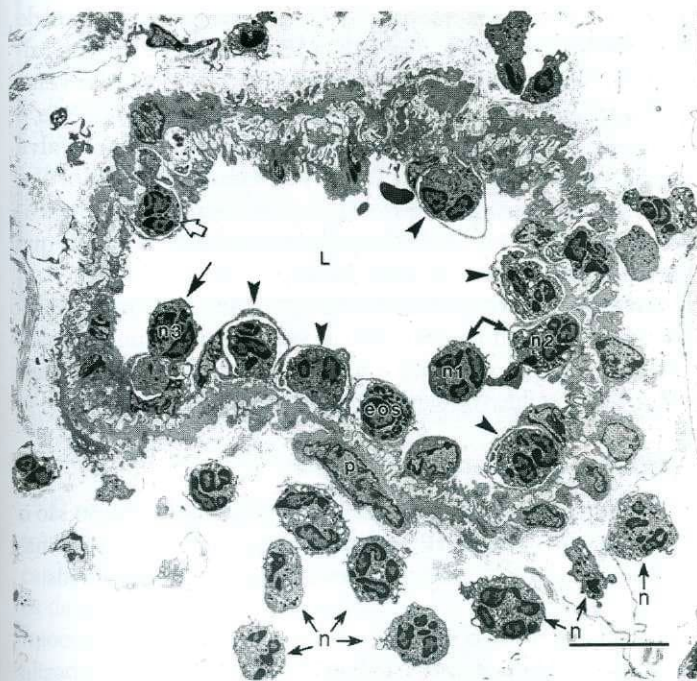


Fig. 11.15 Grande vênula da pele de cobaia colhida 60 minutos após a injeção intradérmica de *N*-formil-metionil-leucil-fenil-alanina (*F*-MLP) 10^{-5} M. Muitos neutrófilos e um único eosinófilo (eos) foram capturados em vários estágios de ligação a e de extravasamento pelo endotélio vascular e dos pericitos (p) subjacentes. Dois neutrófilos (*seta simples unida*), um em outra luz e outro atravessando parcialmente o endotélio, estão unidos por prolongamentos. Outro neutrófilo (*seta longa*) projetou um prolongamento citoplasmático em uma célula endotelial subjacente (CE). Outros neutrófilos (*cabecinhas de seta*) e o eosinófilo cruzaram a barreira da CE, mas permanecem superficiais em relação aos pericitos, formando estruturas semelhantes a domos que fazem saliência na luz do vaso. Ainda outro neutrófilo (*seta aberta*), que já cruzou o endotélio, estendeu um prolongamento para a lâmina basal e faz uma endentação no pericito subjacente. Outros neutrófilos (alguns indicados por n) cruzaram as barreiras das CE e dos pericitos e já penetraram no tecido conjuntivo circundante. L, luz; Barra, 10 μ m. (Modificado de Feng D, Nagy JA, Pyne K, et al: Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP. *J Exp Med* 187:903-915, 1998.)

Vênulas e Pequenas Veias

As vênulas são semelhantes a, mas maiores que, capilares; vênulas maiores possuem células de músculo liso em vez de pericitos.

Ao sair do leito capilar, o sangue se junta e vai para **vênulas pós-capilares**, que têm 15 a 20 μ m de diâmetro. As paredes destas são semelhantes às dos capilares, COM um endotélio delgado envolvido por fibras reticulares e por pericitos (ver Fig. 11.4). Os pericitos das vênulas pós-capilares formam uma intrincada malha frouxa envolvendo o endotélio. Nas vênulas maiores (> 1 mm de diâmetro) os pericitos são substituídos primeiro por células musculares lisas dispersas, depois, com o aumento do diâmetro da vênula, as células musculares lisas diminuem o espaçamento entre elas formando uma camada contínua nas vênulas maiores e nas pequenas veias. Materiais são trocados entre os espaços do tecido conjuntivo e a luz do vaso, não somente nos capilares, mas também nas vênulas pós-capilares, cujas paredes são ainda mais permeáveis. Indubitavelmente, este é o local preferido para a migração dos leucócitos da corrente sangüínea para os espaços teciduais (Fig. 11.15). Estes vasos respondem a agentes farmacológicos como a histamina e a serotonina.

Em alguns órgãos linfáticos, as células endoteliais das vênulas são cubóides, em vez de pavimentosas, e constituem as **vênulas de endotélio alto**. Estas vênulas funcionam no reconhecimento e segregação de linfócitos através de receptores tipo-específicos situados na superfície da luz, levando linfócitos específicos a migrarem para as regiões adequadas do parênquima linfático.

Veias Médias

As veias médias têm menos de 1 cm de diâmetro.

Veias médias são as que drenam a maior parte do corpo, incluindo muitas das regiões das extremidades. Sua íntima contém

endotélio com a lâmina basal e fibras reticulares. Por vezes, uma rede elástica circunda o endotélio, mas estas fibras elásticas não formam lâminas características de uma limitante elástica interna. As células de músculo liso da média estão organizadas em uma camada frouxa entremeadas por fibras de colágeno e fibroblastos. A adventícia, a túnica mais espessa, é constituída por feixes de colágeno e fibras elásticas, juntamente com algumas fibras musculares lisas dispersas dispostas longitudinalmente.

Grandes Veias

As grandes veias retornam diretamente para o coração o sangue proveniente das extremidades, cabeça, fígado e parede do corpo.

As **grandes veias** incluem as veias cavas, pulmonares, porta, renal, jugular interna, ilíaca e ázigo. A íntima das grandes veias é semelhante à das veias médias, exceto que as grandes veias têm uma espessa camada subendotelial de tecido conjuntivo contendo fibroblastos e uma rede de fibras elásticas. Apesar de somente algumas das veias principais (como as veias pulmonares) terem uma camada de músculo liso bem desenvolvida, a maioria destas veias não possui uma túnica média; esta é substituída por uma adventícia bem desenvolvida. Uma exceção são as veias superficiais das pernas, que possuem uma parede muscular bem definida, talvez para resistir à distensão causada pela gravidade.

A adventícia das grandes veias contém muitas fibras elásticas, abundantes fibras de colágeno e *vasa vasorum*, enquanto a veia cava inferior tem células musculares lisas dispostas longitudinalmente na adventícia. Quando as veias pulmonares e cava se aproximam do coração, sua adventícia contém algumas células musculares cardíacas.

Valvas das Veias

As valvas venosas são constituídas por dois folhetos, cada um composto por uma delgada dobra da íntima, que sai da parede e se projeta na luz.

Muitas veias médias possuem **valvas** que funcionam impedindo o refluxo do sangue. Estas valvas são especialmente abundantes nas veias das pernas, onde agem contra a força da gravidade. Uma valva venosa é composta por dois folhetos, cada um contendo uma delgada dobra da íntima se projetando da parede para a luz. Os delgados folhetos estão estruturalmente reforçados por fibras de colágeno e elásticas, que são contínuas com a parede. Quando o sangue flui para o coração, as cúspides das valvas curvam-se na direção do fluxo sanguíneo em direção do coração. O fluxo retrógrado do sangue força as cúspides a se aproximarem uma da outra bloqueando, desta maneira, o fluxo retrógrado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Veias varicosas são veias anormalmente dilatadas, tortuosas, que geralmente afetam as veias superficiais das pernas de pessoas com mais idade. Esta condição é o resultado da perda do tônus muscular, da degeneração

da parede dos vasos e da incompetência das valvas. Veias varicosas também podem ocorrer na extremidade inferior do esôfago (**varizes esofágicas**) ou no fim do canal anal (**hemorróidas**).

Coração

O coração é uma bomba do sistema cardiovascular composta por quatro câmaras.

A parede muscular (**miocárdio**) do coração é composta pelo músculo cardíaco (ver Cap. 8). O coração é constituído por quatro câmaras: dois **átrios**, que recebem sangue, e dois **ventrículos**, que expõem o sangue do coração (Fig. 11.16). As **veias cavas superior e inferior** trazem o sangue sistêmico de volta para o **átrio direito** do coração. Deste, o sangue passa pela **valva atrioventricular direita (valva tricúspide)** para o **ventrículo direito**. Com a contração ventricular, o sangue do ventrículo direito é bombeado para o **tronco pulmonar**, um grande vaso que se bifurcando origem às artérias pulmonares direita e esquerda, que levam sangue **desoxigenado** para os pulmões, onde ocorrem trocas gasosas. O sangue oxigenado dos pulmões retorna para o coração através das **veias pulmonares**, que desembocam no **átrio esquerdo**. Deste, o sangue passa pela **valva atrioventricular esquerda (valva bicúspide, ou mitral)** e entra no **ventrículo esquerdo**. Novamente, a contração ventricular expelle o sangue do ventrículo esquerdo para a aorta, da qual emanam muitos ramos que levam sangue para os tecidos do corpo.

As valvas atrioventriculares impedem o refluxo do sangue ventricular para os átrios, enquanto as **valvas semilunares**, localizadas no tronco pulmonar e na aorta perto da origem destas, impedem o refluxo do sangue destes vasos para o coração.

Camadas da Parede do Coração

As três camadas que constituem a parede do coração são o **endocárdio**, **miocárdio** e **epicárdio**, homólogos à íntima, média e adventícia, respectivamente, dos vasos sanguíneos.

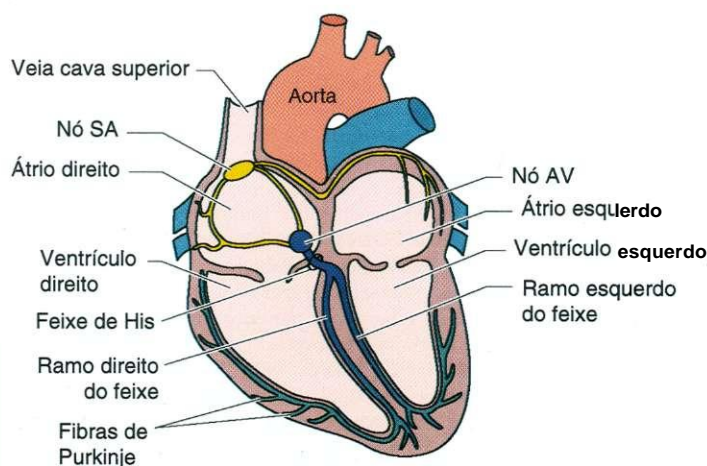


Fig. 11.16 Localização dos nós sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV), fibras de Purkinje e feixe de His do coração.

Endocárdio

O endocárdio, um epitélio pavimentoso simples, e o tecido conjuntivo subendotelial subjacente revestem a luz do coração.

O **endocárdio** é contínuo COM a íntima dos vasos sanguíneos que entram e saem do coração. Ele é constituído pelo **endotélio**, epitélio pavimentoso simples, e por uma camada subjacente de tecido conjuntivo fibroelástico com fibroblastos esparsos. Mais profundamente, fica uma camada de tecido conjuntivo denso, rico em fibras elásticas misturadas COM células musculares lisas. Abaixo do endocárdio, fica a **camada subendocárdica** de tecido conjuntivo frouxo, que contém pequenos vasos sanguíneos, nervos e fibras de Purkinje do sistema de condução do coração. A camada subendocárdica constitui o limite do endocárdio, que se liga ao endomísio do músculo cardíaco.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Crianças que tiveram **febre reumática** podem, mais tarde, apresentar **doença da valva cardíaca** em consequência de cicatrizes das valvas causadas pelo episódio. Esta condição surge porque as valvas não conseguem fechar-se de modo adequado (incompetência) ou abrir-se (estenose) por causa da redução da elasticidade em consequência da febre reumática. A **valva bicúspide (mitral)**, seguida pela **valva aórtica**, é a valva afetada mais comumente.

Miocárdio

A espessa camada média do coração (miocárdio) é composta por células musculares cardíacas.

O **miocárdio**, a camada intermediária e mais espessa das três camadas do coração, é constituído por células de músculo cardíaco dispostas em espirais complexas em torno dos orifícios das câmaras. Algumas células de músculo cardíaco ligam o miocárdio ao esqueleto fibroso do coração, outras são especializadas em secreção **endócrina** e ainda outras são especializadas na geração ou condução de impulsos nervosos.

O ritmo cardíaco (~ 70 batimentos por minuto) é controlado pelo **nó sinoatrial (marcapasso)** localizado na junção da veia cava superior COM o átrio direito (ver Fig. 11.16). Estas células musculares cardíacas nodais especializadas podem despolarizar-se espontaneamente 70 vezes por minuto, criando um impulso que se espalha pelas paredes da câmara atrial, através de vias internodais, até o **nó atrioventricular**, localizado na parede do septo, logo acima da valva tricúspide. Células musculares cardíacas modificadas do nó atrioventricular, reguladas por impulsos provenientes do nó sinoatrial, transmitem sinais para o miocárdio dos ventrículos através do **feixe atrioventricular (feixe de His)**. Fibras do feixe atrioventricular dirigem-se para o septo interventricular conduzindo o impulso para o músculo cardíaco produzindo,

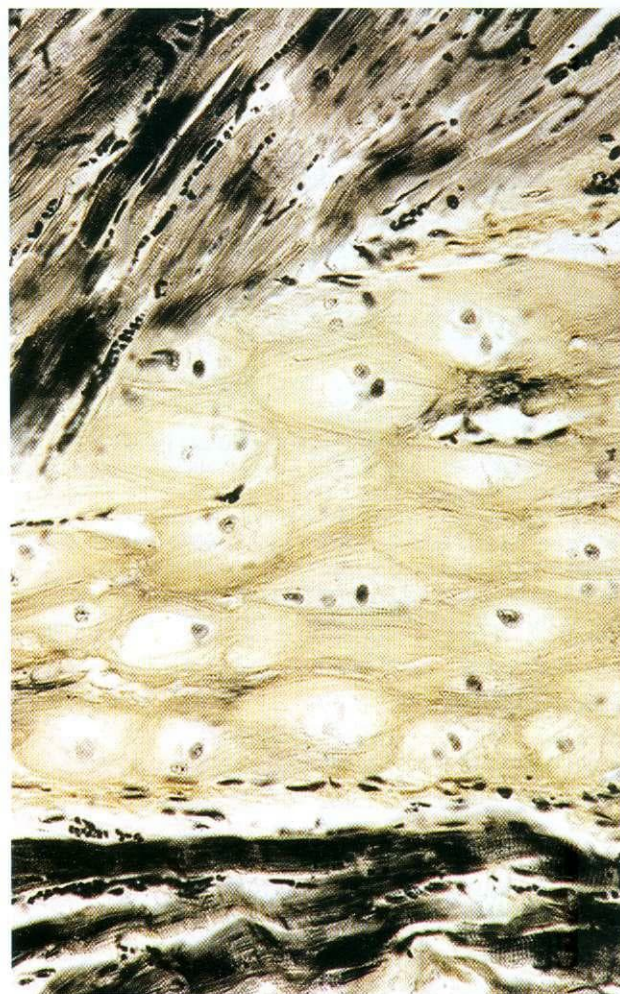


Fig. 11.17 Micrografia óptica de fibras de Purkinje (270X).

do, desta maneira, uma contração rítmica. O feixe atrioventricular está localizado no tecido conjuntivo subendocárdico, é constituído por grandes células musculares cardíacas modificadas formando as **fibras de Purkinje** (Fig. 11.17), que transmitem os impulsos para as células musculares cardíacas localizadas no ápice do coração, onde tem início a contração do miocárdio ventricular. Deve-se notar que, apesar de o sistema nervoso autônomo não iniciar os batimentos cardíacos, ele modula a frequência e o volume das pulsações do coração. O estímulo pelos nervos do simpático acelera a frequência cardíaca, enquanto o estímulo pelos nervos do parassimpático, que inervam o coração, diminui a frequência cardíaca.

Células musculares cardíacas especializadas, situadas primariamente na parede atrial e no septo interventricular, produzem e secretam um conjunto de pequenos peptídeos (Fig. 11.18). Estes incluem a **atriopeptina**, **polipeptídeo natriurético atrial**, **cardiodilatina** e **cardionatrina**, que são liberados nos capilares circundantes. Estes hormônios auxiliam a manutenção do fluido e o equilíbrio eletrolítico e diminuem a pressão do sangue.

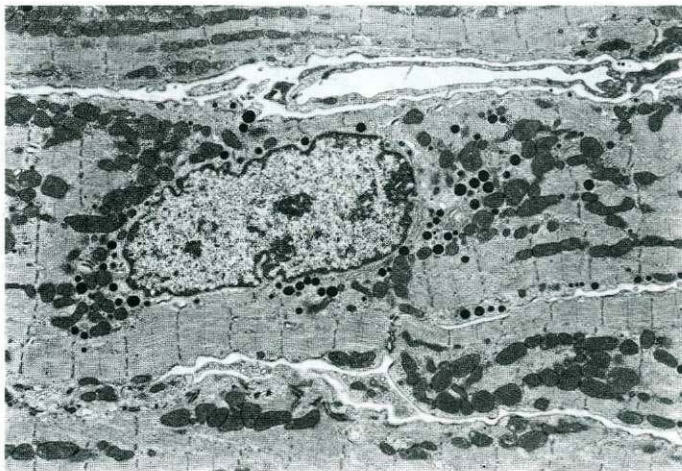


Fig. 11.18 Micrografia eletrônica de uma célula de músculo cardíaco contendo grupos de vesículas com o peptídeo natriurético atrial (ANP). (De Mifune H, Suzuki S, Honda J, et al: Atrial natriuretic peptide (ANP): A study of ANP and its mRNA in cardiocytes, and of plasma ANP levels in non-obese diabetic mice. Cell Tissue Res 267:267-272, 1992. Copyright Springer-Verlag.)

Epicárdio

O epicárdio representa o homólogo da adventícia dos vasos sanguíneos.

O **epicárdio**, a camada mais externa da parede do coração, também é denominado **camada visceral do pericárdio** (constituída por epitélio pavimentoso simples denominado **mesotélio**). A camada subepicárdica de tecido conjuntivo frouxo contém os vasos **coronários**, nervos e gânglios. Ela também é a região na qual a gordura é armazenada na superfície do coração. Na raiz dos vasos que entram e saem do **coração**, o pericárdio visceral torna-se contínuo com a camada serosa do pericárdio parietal. Estas duas camadas do pericárdio delimitam a cavidade pericárdica, um espaço contendo uma pequena quantidade de fluido seroso, que lubrifica a camada serosa do pericárdio e o pericárdio visceral.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A infecção da cavidade pericárdica, denominada **pericardite**, restringe gravemente os batimentos cardíacos normais por causa da obliteração do espaço por adesões entre o epicárdio e a camada serosa do pericárdio.

Esqueleto do Coração

O esqueleto do coração, constituído por tecido conjuntivo denso, possui três componentes principais:

- Os **anéis fibrosos**, formados em torno da base da aorta, da artéria pulmonar e dos orifícios atrioventriculares
- O **trígono fibroso**, formado primariamente na vizinhança da área da cúspide da valva **aórtica**
- O **septo membranoso**, que constitui a porção superior do septo interventricular

Além de constituir um arcabouço estrutural para o coração e locais de fixação do músculo cardíaco, o esqueleto do coração cria uma descontinuidade entre o miocárdio atrial e o ventricular, assegurando, desta maneira, o batimento rítmico e cíclico do coração, controlado pelo mecanismo de condução dos feixes atrioventriculares.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **doença isquêmica (coronária) do coração**, que ocorre predominantemente em pessoas mais idosas, está relacionada à **aterosclerose dos vasos coronários**, que irrigam o miocárdio. Com a redução da luz dos vasos coronários pelas placas ateroscleróticas, o paciente pode sentir dor e pressão referida, denominadas **angina**, causadas pela falta de oxigênio. A continuação do estreitamento leva à isquemia da parede do coração, que pode ser fatal.

SISTEMA VASCULAR LINFÁTICO

O sistema vascular linfático é constituído por vasos que recolhem o excesso de fluido intersticial e o levam de volta para o sistema cardiovascular.

O **sistema vascular linfático** é constituído por uma série de vasos que retiram o excesso de fluido extracelular (**linfa**) dos espaços intersticiais dos tecidos e o levam de volta para o sistema cardiovascular. Os vasos linfáticos estão presentes por todo o corpo, exceto no sistema nervoso central e em algumas outras áreas, que incluem a órbita, ouvido interno, epiderme, cartilagem e osso. Ao contrário do sistema cardiovascular, que contém uma bomba (o coração) e circula o sangue em um **sistema fechado**, o sistema vascular linfático é um sistema **aberto** no qual não há bomba nem circulação de fluido.

O sistema vascular linfático começa nos tecidos do corpo como **capilares linfáticos** em fundo de saco, que simplesmente agem como campos de drenagem para o excesso de fluido intersticial. Os capilares linfáticos deságuam seu conteúdo em **vasos linfáticos**, que desembocam em vasos sucessivamente maiores até chegarem a um de dois **dutos linfáticos**. Ambos os dutos lançam a **linfa** na porção venosa do sistema cardiovascular na junção das veias jugular interna e subclávia.

Linfonodos estão interpostos ao longo do trajeto dos vasos linfáticos e a linfa precisa passar por eles para ser filtrada. **Vasos linfáticos aferentes** trazem a linfa aos linfonodos, onde ela percorre um labirinto de canais revestidos por endotélio e macrófagos abundantes. Nestes locais, a linfa é filtrada e limpa de material em partículas. Linfócitos são acrescentados à linfa e ela sai dos linfonodos através dos **vasos linfáticos eferentes**, que terminam chegando a um duto linfático. Os linfonodos são discutidos no Cap. 12.

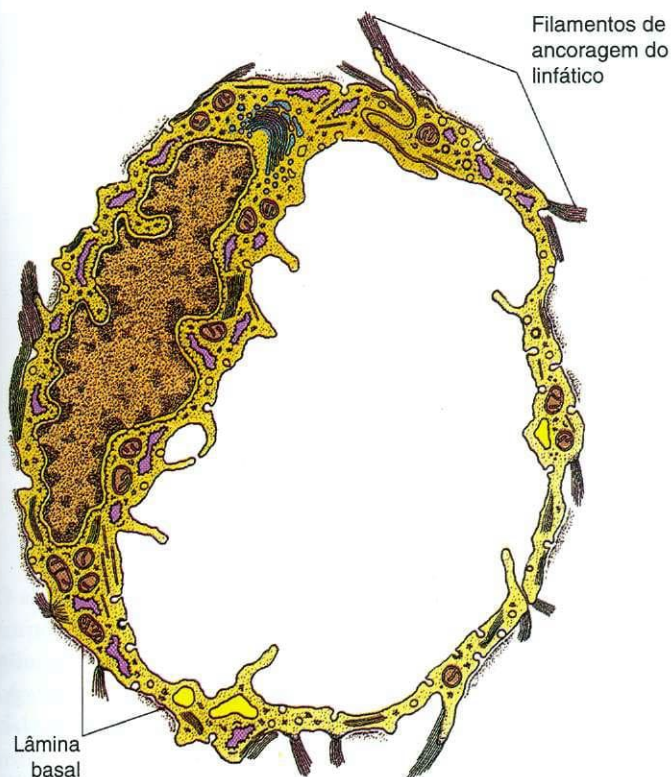


Fig. 11.19 Diagrama da ultra-estrutura de um capilar linfático. (De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

Capilares e Vasos Linfáticos

Os capilares linfáticos são constituídos por uma única camada de células endoteliais adelgaçadas e uma lâmina basal incompleta.

Os **capilares linfáticos**, vasos de paredes delgadas, em fundo de saco, são constituídos por uma camada única de células endoteliais adelgaçadas e uma lâmina basal incompleta (Fig. 11.19). As células endoteliais se superpõem umas às outras em alguns lugares, mas têm fendas intercelulares, que permitem fácil acesso à luz do vaso. Estas células não têm fenestras e não estabelecem junções de adesão umas com as outras. Feixes de **filamentos de ancoragem linfáticos** (5 a 10 nm de diâmetro) terminam na membrana plasmática junto à luz. Acredita-se que estes filamentos possam desempenhar um papel mantendo aberta a luz destes vasos delicados.

Vasos linfáticos pequenos e médios caracterizam-se por possuírem valvas com espaçamento próximo. Os grandes vasos linfáticos assemelham-se estruturalmente às pequenas

veias, exceto por sua luz ser maior e sua parede ser mais fina. Os grandes vasos linfáticos têm uma delgada camada de fibras elásticas abaixo do endotélio e uma fina camada de células musculares lisas. Esta camada de músculo liso é coberta por fibras elásticas e colágenas, que se fundem com o tecido conjuntivo circundante, assemelhando-se muito a uma adventícia. Apesar de alguns histologistas decreverem túnicas semelhantes às dos vasos sanguíneos, a maioria não concorda por não haver limites nítidos entre as camadas e as paredes serem tão variadas.

Dutos Linfáticos

Os dutos linfáticos são semelhantes às grandes veias; eles lançam seu conteúdo nas grandes veias do pescoço.

Os **dutos linfáticos**, cuja estrutura se assemelha à das grandes veias, são os dois vasos coletores finais do sistema vascular linfático. O curto **duto linfático direito** deságua no sistema venoso na junção das veias jugular interna direita e subclávia. O maior, o **duto torácico**, começa no abdômen como a **cisterna do quilo**, sobe pelo tórax e pescoço e lança seu conteúdo na junção das veias jugular interna e subclávia esquerdas. O duto linfático direito recolhe a **linfa** do quadrante superior direito do corpo, enquanto o duto torácico recolhe a linfa do restante do corpo.

A íntima dos dutos linfáticos é constituída por endotélio e várias camadas de fibras elásticas e colágenas. Na interface da túnica média, uma camada condensada de fibras elásticas assemelha-se a uma limitante elástica interna. Ambas as camadas de músculo liso, longitudinal e circular, estão presentes, assim como fibras de colágeno, que se fundem com o tecido conjuntivo circundante. Pequenos vasos, homólogos aos *vasa vasorum* das artérias, perfuram a parede do duto torácico.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Células de tumores malignos (especialmente carcinomas) difundem-se pelo corpo através dos vasos linfáticos. Quando as células malignas chegam a um linfonodo, elas se tomam mais lentas e se multiplicam lá e, eventualmente, dirigem-se para outro local onde lançam **metástases**. Por isso, na remoção cirúrgica de um crescimento canceroso, o exame dos linfonodos e a remoção tanto dos linfonodos aumentados daquele trajeto como dos vasos linfáticos associados são essenciais para a prevenção do crescimento secundário do tumor.

Sistema Linfático (Imunológico)

O sistema linfático é responsável pela defesa imunológica do corpo. Alguns dos órgãos que o compõem — **linfonodos (gânglios linfáticos), timo e baço** — estão envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo, enquanto outros, membros do **sistema linfático difuso**, não são encapsulados. As células do sistema linfático protegem o corpo contra macromoléculas estranhas, vírus, bactérias e outros microorganismos invasores, e matam células transformadas por vírus.

SUMÁRIO SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico tem dois componentes: o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo.

O sistema imunológico forma a segunda e a terceira linhas da defesa contra patógenos invasores. A primeira linha de defesa é a barreira epitelial, ou seja a pele e as mucosas, que forra e reveste completamente as superfícies do corpo. Uma vez vencida esta barreira física por um corte, rompimento ou abrasão, ou até mesmo quando substâncias estranhas são capazes de penetrá-la, mas ainda não o fizeram, a segunda e a terceira linhas de defesa podem tornar-se ativas; estas são os sistemas imunológicos inato e adaptativo.

O **sistema imunológico inato** é inespecífico e é composto por (1) um sistema de macromoléculas presente no sangue denominado **complemento**; (2) grupos de células, **macrófagos** e **neutrófilos**, que fagocitam invasores; (3) outro grupo de células, **células natural killer (células NK)**, que matam células tumorais, células infectadas por vírus, bactérias e parasitos.

O **sistema imunológico adaptativo** é responsável pela eliminação das ameaças por invasores específicos. Enquanto um macrófago é capaz de fagocitar a maioria das bactérias, o sistema imunológico adaptativo não somente reage contra um componente antigênico específico de um agente patogênico, como sua capacidade de reagir contra aquele componente em particular aumenta com defrontações subsequentes.

Apesar de estes dois sistemas diferirem em seu modo de responder, eles estão intimamente relacionados um ao outro,

e cada um afeta as atividades do outro. Grande parte desta discussão descreve o funcionamento do sistema imunológico adaptativo; entretanto, também estão incluídas referências ao sistema imunológico inato.

A resposta do sistema imunológico adaptativo apresenta quatro propriedades distintas: **especificidade, diversidade, memória e reconhecimento do próprio/não próprio** — isto é, a capacidade de distinguir as estruturas que pertencem ao organismo, **próprio**, e as que são estranhas, **não próprio**. Os **linfócitos T**, **linfócitos B** e macrófagos especializados denominados **células apresentadoras de antígeno (APCs, antigen-presenting cells)** dão início e participam da resposta imunológica (adaptativa). Estas células comunicam-se umas com as outras através de moléculas sinalizadoras (**citocinas**), que são liberadas em resposta quando são encontradas substâncias estranhas denominadas **antígenos**.

Quando o sistema imunológico reconhece uma substância como estranha, ocorre o estímulo de uma seqüência complexa de reações que resulta ou na produção de **imunoglobulinas**, ou de **anticorpos**, que se ligam ao antígeno, ou na indução de um grupo de células, que se especializam em matar uma célula estranha ou uma célula própria alterada (p.ex., uma célula tumoral). A resposta imunológica dependente da formação de anticorpos é denominada **resposta imunológica humoral**, enquanto a resposta citotóxica é denominada **resposta imunológica celular**.

As células que constituem os componentes funcionais dos sistemas imunológicos inato e adaptativo (células T, células B, células NK, macrófagos e, sua subcategoria, as APCs) são formadas na medula óssea. As células B tornam-se imunocompetentes na medula óssea, enquanto as células T migram para o timo onde se tornam imunocompetentes; por isso, a medula óssea e o timo são denominados **órgãos linfáticos primários (centrais)**. Depois de os linfócitos tornarem-se imunocompetentes, na medula óssea ou no timo, eles migram para os **órgãos linfáticos secundários (periféricos)**, tecido linfático difuso, linfonodos e baço, onde entram em contato com antígenos.

Imunógenos e Antígenos

Imunógenos são moléculas que sempre induzem uma resposta imune; antígenos são moléculas que se ligam a anticorpos mas não induzem, necessariamente, uma resposta imune.

Uma estrutura estranha capaz de induzir uma resposta imune em um hospedeiro é denominada **imunógeno**; **antígeno** é uma molécula que pode reagir COM um anticorpo independentemente de sua capacidade de induzir uma resposta imune. Apesar de nem todos os antígenos serem imunógenos, neste livro-texto estes dois termos são considerados sinônimos, e somente é usado o termo *antígeno*.

A região do antígeno que reage COM o anticorpo, ou **receptor da célula T** (TCR, *T-cell receptor*), é denominada **epítipo**, ou determinante antigênico. Cada epítipo é uma pequena parte da molécula do antígeno e é constituída por 8 a 11 aminoácidos **hidrófilos**, ou por resíduos de açúcar, que são acessíveis ao aparelho imune. Invasores estranhos grandes, tais como bactérias, têm vários epitopos, cada um capaz de ligar-se a um anticorpo diferente.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A complexidade de uma substância estranha também é importante para determinar sua **antigenicidade**. Por conseguinte, as grandes moléculas de polímeros com uma composição química relativamente simples, tais como alguns plásticos sintéticos, têm antigenicidade mínima e, por isso, são usados na fabricação de implantes artificiais (como para a substituição do quadril).

Seleção Clonal e Expansão

Durante o desenvolvimento embrionário, forma-se um número extremamente grande de pequenos grupos (clones) de linfócitos; cada clone pode reconhecer um antígeno específico.

O sistema imunológico pode reconhecer e combater um número espantoso de diferentes antígenos. A explicação para esta capacidade é que, durante o desenvolvimento embrionário, forma-se um número imenso de **clones** de linfócitos através do rearranjo dos genes codificadores de imunoglobulinas, ou dos TCRs. Todas as células de um determinado clone têm marcadores de superfície idênticos e podem reagir com um antígeno específico, apesar de ainda não terem sido expostas àquele **antígeno**. As proteínas da superfície celular que tornam os linfócitos capazes de interagir COM antígenos são os **anticorpos ligados à membrana** (**receptores da célula B**, ou **imunoglobulinas de superfície** [**SIGs**, *surface immunoglobulins*]) no caso dos linfócitos B, e **TCRs** no caso dos linfócitos T. Apesar de a estrutura molecular dos anticorpos e dos TCRs diferirem, eles são funcionalmente equivalentes em sua capacidade de reconhecer e interagir COM epitopos específicos.

Quando o organismo encontra um antígeno pela primeira vez, a resposta imune tem início lento e não é muito forte; esta resposta é denominada **resposta imune primária**. Exposições

subseqüentes ao mesmo antígeno induzem uma **resposta imune secundária**, que tem início rápido e é muito mais intensa do que a resposta primária. O aumento da potência da reação secundária é causado pelo processo da **memória imunológica**, inerente ao sistema imunológico. Antes da exposição aos antígenos, tanto as células B como as T são consideradas **células virgens**. Uma vez tendo entrado em contato com um antígeno, a célula virgem prolifera e forma células ativadas e células da memória.

As **células ativadas**, também denominadas **células efetoras**, são responsáveis pela realização da resposta imune. As células efetoras, originárias dos linfócitos B, recebem o nome de **plasmócitos**, que produzem e liberam anticorpos. As células efetoras originárias dos linfócitos T secretam citocinas ou destroem células estranhas ou células próprias alteradas.

De um modo semelhante aos linfócitos virgens, as **células da memória** podem expressar receptores de células B (SIGs) ou TCRs, que podem interagir COM antígenos específicos. As células da memória não estão diretamente envolvidas na resposta imune durante a qual elas são geradas. Entretanto, estas células vivem durante meses ou anos e têm uma afinidade muito maior por antígenos do que os linfócitos virgens. Além disso, a formação das células da memória após sua primeira exposição a um antígeno aumenta o tamanho do clone original, um processo denominado **expansão clonal**. Por causa da presença de uma população expandida de células da memória com uma maior afinidade pelo antígeno, uma exposição subseqüente ao mesmo antígeno induz uma resposta secundária (**resposta anamnésica**) que é muito mais rápida, mais potente e mais duradoura do que a resposta primária.

Tolerância Imunológica

Macromoléculas do próprio não são percebidas como antígenos e, por isso, não induzem uma resposta imune.

O sistema imunológico reconhece as macromoléculas que pertencem ao próprio e não tenta montar uma resposta imune contra elas. Esta ausência de ação é causada pela **tolerância imunológica**. O mecanismo da tolerância imunológica depende da morte ou da incapacitação das células que reagiriam contra o próprio. Durante o desenvolvimento embrionário, quando um linfócito encontra uma substância contra a qual ele está destinado a reagir, esta célula ou é morta (**deleção clonal**) de modo que este clone em particular não se forma, ou o linfócito é incapacitado (**anergia clonal**) e não pode montar uma resposta imune, ainda que ele esteja presente.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As **doenças auto-imunes** envolvem um funcionamento defeituoso do sistema imunológico, que leva à perda da tolerância imunológica. Um exemplo é a **doença de Graves**, na qual os receptores para o hormônio estimulante da tireóide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) das células foliculares da tireóide são percebidos como sendo antígenos. Os anticorpos formados contra os recepto-

res para TSH ligam-se a estes receptores e estimulam as células a liberarem uma quantidade excessiva do hormônio tireoidiano. Os pacientes com a doença de Graves têm uma tireóide aumentada e exoftalmia (glóbulos oculares com protrusão).

Imunoglobulinas

Imunoglobulinas são anticorpos produzidos pelos plasmócitos; uma imunoglobulináptica tem dois pares de cadeias pesadas e dois pares de cadeias leves ligadas umas às outras por uniões dissulfeto.

As **imunoglobulinas (anticorpos)** são glicoproteínas que inativam antígenos (incluindo vírus) e induzem uma resposta extracelular contra microorganismos invasores. Esta resposta pode envolver fagocitose por macrófagos (ou neutrófilos) no tecido conjuntivo, ou a ativação do **sistema do complemento** presente no sangue.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O sistema do complemento é composto por 20 proteínas plasmáticas, que se unem em uma sequência e modo específicos na superfície de microorganismos invasores, formando um **complexo de ataque de membrana** que lisa a célula estranha. O componente chave do sistema do complemento é a **proteína C3**. A deficiência da proteína C3 predispõe uma pessoa a infecções bacterianas recorrentes.

As imunoglobulinas são produzidas em grande quantidade pelos plasmócitos, que as liberam na linfa ou no sistema vascular sanguíneo. O anticorpo típico é a imunoglobulina G (IgG). Cada IgG é uma molécula com forma de Y, composta por dois polipeptídeos longos, idênticos, com 55 a 70 kilodaltons (kD), denominados **cadeias pesadas**, e por duas cadeias polipeptídicas mais curtas, idênticas, com 25 kD, as **cadeias leves**. As quatro cadeias estão ligadas uma à outra por várias ligações dissulfeto e por ligações não covalentes de tal modo que a porção simples do Y é composta somente por cadeias pesadas enquanto os braços, divergentes, são constituídos por cadeias leves e pesadas (Fig. 12.1).

A região na vizinhança das ligações dissulfeto entre as duas cadeias pesadas — a **região da dobradiça** — é flexível e permite que os braços se movimentem afastando-se ou aproximando-se um do outro. As regiões distais das pontas dos braços (os segmentos terminais com quatro aminoácidos) são responsáveis pela ligação ao epítipo; disto resulta que uma molécula de um anticorpo pode ligar dois epítipos *idênticos*.

A enzima papáina cinde a molécula do anticorpo na região da dobradiça (ver Fig. 12.1) formando três fragmentos: um **fragmento Fc** composto pela porção simples do Y, contendo partes iguais das duas cadeias pesadas, e dois **fragmentos Fab**, cada um composto pela parte restante de uma cadeia pesada e uma cadeia leve inteira. Os fragmentos Fc são cristalizados com

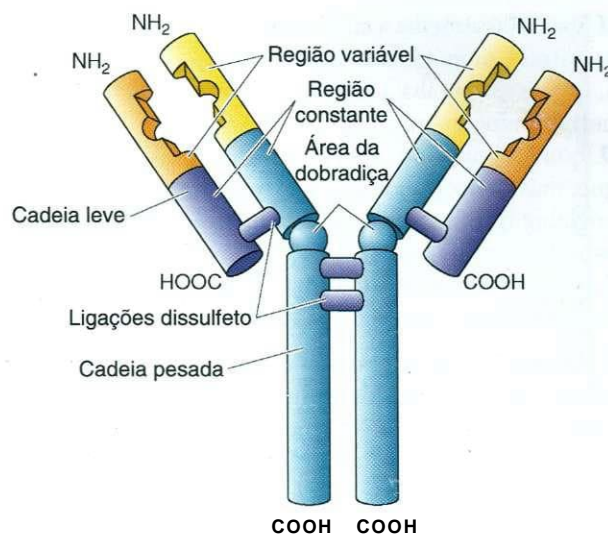


Fig. 12.1 Desenho esquemático de um anticorpo indicando suas regiões.

facilidade (razão da designação "c"), enquanto o fragmento Fab é a região do anticorpo que liga o antígeno (razão da designação "ab", [antigen-binding]).

A sequência de aminoácidos do fragmento Fc é a mais constante de sua classe; assim, a porção simples de um anticorpo liga-se a um receptor Fc de muitas células diferentes. A sequência de aminoácidos da região Fab é variável, e é a alteração desta sequência que determina a **especificidade** da molécula do anticorpo para seu antígeno específico.

Cada anticorpo é específico para um epítipo específico; assim, as regiões Fab de todos os anticorpos para um determinado epítipo são **idênticas**. Acredita-se haver em uma pessoa de 10^6 a 10^9 diferentes tipos de anticorpos, cada um específico contra um antígeno diferente. Cada tipo de anticorpo é produzido por membros do mesmo **clone**. Portanto, há de 10^6 a 10^9 clones cujos membros distinguem e reagem contra um determinado epítipo (ou contra um pequeno número de epítipos semelhantes).

Como foi observado antes, pequenas quantidades de imunoglobulinas são produzidas por células B e inseridas em suas membranas plasmáticas; estas imunoglobulinas são denominadas **SIGs** ou **receptores de células B**; elas funcionam como moléculas receptoras para antígenos. Elas são levemente diferentes dos anticorpos, pois possuem um componente que se liga à membrana e é composto por dois pares de cadeias, **Ig β** e **Ig α** , que cruzam a membrana plasmática, e que prendem as cadeias pesadas da molécula do anticorpo à membrana celular.

Classes de Imunoglobulinas

Nos seres humanos há cinco classes (isótipos) de imunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.

Os seres humanos possuem cinco **isótipos** (classes) de imunoglobulinas:

IgG, imunoglobulina sob a forma de monômero já descrita antes

IgM, que se assemelha a cinco moléculas de **IgG** ligadas umas às outras (imunoglobulina sob a forma de tetrâmero)

IgA, que se assemelha a duas moléculas de **IgG** ligadas uma à outra (imunoglobulina sob a forma de dímero)

IgD, que está presente em concentração muito baixa no sangue, mas é encontrada na superfície da célula **B** como imunoglobulina sob a forma de monômero, denominada **IgD** de superfície (**sIgD**)

IgE, imunoglobulina sob a forma de monômero está presente na superfície de basófilos e mastócitos.

A classe das imunoglobulinas também é determinada pelas seqüências de aminoácidos de suas cadeias pesadas. As várias cadeias pesadas são nomeadas por letras gregas α , δ , γ , e λ . As características dos cinco isótipos das imunoglobulinas estão descritas no Quadro 12.1.

Células dos Sistemas Imunológicos Adaptativo e Inato

As células dos sistemas imunológicos adaptativo e inato são os linfócitos **B**, linfócitos **T**, macrófagos, células apresentadoras de antígeno e células **NK**.

Linfócitos **B**

*Os linfócitos **B** têm origem e tornam-se imunocompetentes na medula óssea; eles são responsáveis pelo sistema imunológico humoral.*

Os **linfócitos **B****, também denominados **células **B****, são linfócitos pequenos (ver Cap. 10) que se originam e tornam-se **imunocompetentes** na medula óssea. Entretanto, nas aves, nas quais as células **B** foram primeiro identificadas, eles se tornam imunocompetentes em um divertículo da cloaca denominado **bolsa de Fabrício** (razão do nome células "**B**"). Durante o processo em que se torna imunocompetente, cada célula produz de 50.000 a 100.000 imunoglobulinas **IgM** e **IgD** (**SIGs**) e as insere em sua membrana plasmática de tal modo que os sítios ligantes de epítopos ficam voltados para o espaço extracelular. A região **Fc** do anticorpo fica contida na bicamada fosfolipídica COM o auxílio de dois pares de proteínas transmembrana, **Ig3** e **Iga**, cujos terminos carboxi estão em contato COM complexos protéicos intracelulares. Cada membro de um determinado clone de células **B** tem anticorpos que ligam o mesmo epítipo.

Quando a imunoglobulina de superfície reage COM seu epítipo, a **Ig3** e a **Iga** fazem a transdução (transmitem) a informação para o complexo protéico intracelular COM o qual estão em contato dando início a uma cadeia de acontecimentos que resulta na **ativação** da célula **B**. A célula **B** ativada entra em mitose dando origem a **plasmócitos** produtores de anticorpos e a **células **B** da memória**, como já discutido antes. Como os anticorpos produzidos pelos plasmócitos são liberados no sangue ou na circulação linfática, as células **B** são as responsáveis pela **resposta imunológica celular**.

Quando células **B** virgens se tornam ativadas, elas produzem **IgM**, que, ao ligar-se à superfície de um patógeno invasor, é

capaz de ativar o sistema do complemento (fixação do complemento). As moléculas de **IgM** também podem ligar-se a vírus, impedindo-os de entrar em contato COM a superfície celular protegendo, desta maneira, as células da invasão viral.

Tendo produzido **IgM**, a célula **B** pode passar a produzir uma classe diferente de imunoglobulina. Esta capacidade é denominada **mudança de classe (mudança de isótipo)** e é determinada pelo tipo de citocinas presentes no microambiente da célula **B**. Estas citocinas são liberadas por células **T** auxiliares em função do tipo de patógenos presentes:

- 1 Durante a invasão por vermes parasitários, as células **T** liberam as interleucinas 4 (**IL-4**) e **IL-5**, e as células **B** mudam e começam a produzir **IgE** contra antígenos da superfície dos parasitos. Esta **IgE** liga-se aos mastócitos e induz a desgranulação dos mastócitos na superfície dos parasitos.
- 2 Durante as invasões bacterianas e virais, as células **T** liberam interferon- γ (**IFN- γ**) e interleucina 6 (**IL-6**), e as células **B** mudam passando a produzir **IgG**, que opsoniza bactérias, fixa o complemento e estimula células **NK** a matar células alteradas por vírus (**citotoxicidade celular anticorpo-dependente** [**ADCC**, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*]).
- 3 Durante a invasão viral ou bacteriana de superfícies mucosas, as células **T** liberam o fator de crescimento tumoral β (**TGF- β** , *tumor growth factor*) e as células **B** mudam passando a produzir **IgA**, que é secretada na superfície da mucosa.

Antes de poder induzir uma resposta imune humoral, a maioria dos antígenos requer a participação de uma célula **T** intermediária (ver adiante). Entretanto, alguns antígenos (p.ex., polissacarídios e cápsulas de micróbios) podem provocar uma resposta imune humoral sem uma célula **T** intermediária. Estes são denominados **antígenos timo-independentes**. Eles não podem induzir a formação de células **B** da memória e somente podem induzir a formação de anticorpos **IgM**.

Linfócitos **T**

*Os linfócitos **T** originam-se na medula óssea e migram para o timo onde se tornam imunocompetentes; eles são responsáveis pelas respostas imunológicas celulares.*

Os **linfócitos **T** (células **T**)** também se formam na medula óssea, mas migram para o córtex do timo, onde se tornam imunocompetentes expressando moléculas específicas em sua membrana celular, que as tornam capazes de realizar suas funções. O processo pelo qual as células **T** se tornam imunocompetentes é discutido adiante (ver "**Timo**", adiante).

Apesar de, **histologicamente**, as células **T** parecerem idênticas às células **B**, há importantes diferenças entre elas:

- 1 As células **T** têm **TCRs** e não **SIGs** na superfície celular.
- 2 As células **T** somente reconhecem epítopos apresentados a elas por outras células (**APCs**).
- 3 As células **T** somente respondem a antígenos protéicos.
- 4 As células **T** executam suas funções somente a pequena distância.

QUADRO 12.1 Propriedades das Imunoglobulinas Humanas

CLASSE	CITOCINAS*	N.º DE UNIDADES†	Ig NO SANGUE (%)	ATRAVESSA A PLACENTA	PRENDE-SE A CÉLULAS	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS
IgA	TGF- β	1 ou 2	10-15	Não	Temporariamente às células epiteliais durante a secreção	Também denominado anticorpo secretor por ser secretado na lágrima, saliva, luz do intestino e da cavidade nasal como dímeros ; unidades individuais do dímero são mantidas unidas pela proteína J produzida por plasmócitos e protegidas da degradação enzimática por um componente secretor produzido pela célula epitelial; combate antígenos e microorganismos na luz do intestino, cavidade nasal, vagina e saco conjuntival; secretado no leite protegendo, desta maneira, o neonato através da imunidade passiva; monômero no sangue; auxilia eosinófilos no reconhecimento e morte de parasites
IgD		1	<1	Não	Membrana plasmática da célula B	Imunoglobulina de superfície; auxilia células B no reconhecimento de antígenos para os quais elas são específicas; funciona na ativação de células B, após desafio antigênico, para a diferenciação em plasmócitos
IgE	IL-4, IL-5	1	<1	Não	Mastócitos e basófilos	Anticorpo reagínico; quando o antígeno estabelece uma ligação transversal de vários anticorpos ligados à membrana, a IgE facilita a desgranulação de basófilos e mastócitos, com a liberação subsequente de agentes farmacológicos, como heparina, histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos e leucotrienos; induz reações de hipersensibilidade imediata; auxilia eosinófilos no reconhecimento e morte de parasites
IgG	IFN- γ , IL-4, IL-6	1	80	Sim	Macrófagos e neutrófilos	Atravessa a placenta — protegendo assim o feto por imunidade passiva; secretada no leite — protegendo o recém-nascido por imunidade passiva; fixa a cascata do complemento; funciona como opsoninas , isto é, reveste microorganismos facilitando sua fagocitose por macrófagos e neutrófilos, células possuidoras de receptores Fc para a região Fc destes anticorpos; também participa da citotoxicidade celular anticorpo-dependente ativando células NK; é produzida em grande quantidade durante as respostas imunes secundárias
IgM		1 ou 5	5-10	Não	Células B (como monômeros)	Sob a forma de pentâmero, é mantida por ligações com a proteína J, que liga as regiões Fc de cada unidade; ativa a cascata do sistema de complemento; é o primeiro isótipo a ser formado na resposta imune primária

*Citocinas responsáveis pela mudança para este isótipo.

†Uma unidade é uma imunoglobulina isolada composta por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves; assim, a IgA existe como um monômero e como um dímero.

Fc, fragmento cristalizável; IFN, interferon; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; TGF, fator de crescimento tumoral.

De modo semelhante às **SIGs** das células B, os **TCRs** do plasmalema das células T funcionam como receptores para **antígenos**. As **regiões constantes** dos TCRs estão ligadas à membrana, enquanto as **regiões amino-terminais**, variáveis, contendo os sítios ligantes de antígenos projetam-se da superfície celular. A parte do TCR ligada à membrana associa-se a outra proteína da membrana, **CD₃**, formando o **complexo TCR-CD3**. Várias outras proteínas da membrana desempenham um papel na transdução do sinal e reforçam a interação entre o TCR e o epítipo, desta maneira facilitando a ativação da célula T estimulada por antígeno.

Um TCR pode reconhecer um epítipo somente quando o epítipo é um **polipeptídeo** (composto por aminoácidos) e quando o epítipo está ligado a uma **molécula do complexo principal de histocompatibilidade** (**MHC**, *major histocompatibility complex*), como as do plasmalema de uma APC. Há duas classes destas glicoproteínas: moléculas **MHC classe I** e **MHC classe II**. A maioria das células nucleadas expressa moléculas **MHC I** em sua superfície, enquanto as APCs (discutidas adiante) podem expressar tanto **MHC I** como **MHC II** em seu plasmalema. As moléculas **MHC** são exclusivas para cada indivíduo (exceto gêmeos idênticos) e para serem ativadas, as células T precisam reconhecer não somente o epítipo estranho, mas também a molécula **MHC** como própria. Quando uma célula T reconhece o epítipo mas não o **MHC**, ela não se torna ativada; disto decorre que a capacidade das células T de agir contra um epítipo é **restringida pelo MHC**.

Há vários subtipos de células T:

- Células T auxiliares 1 e 2 (**T_H1** e **T_H2**)
- Células T citotóxicas (**TCLs**)
- Células T supressoras
- Células T da memória

As células T auxiliares ativadas secretam várias citocinas, que modulam a atividade de outras células linfóides. Em ge-

ral, as citocinas secretadas pelas células **T_H1** induzem uma resposta contra ataque bacteriano ou viral, enquanto as secretadas por células **T_H2** induzem resposta contra infecção parasitária (IgE) ou de mucosa (IgA). **Linfócitos T citotóxicos (CTLs)** matam células que reconhecem como sendo estranhas, tais como células transformadas por vírus. As células **T supressoras** reprimem a resposta imune inibindo a capacidade de outras células T e B. As células **T da memória** são membros de clones que têm uma memória imunológica para um determinado epítipo.

Além das moléculas de **TCR**, as células T expressam **grupos (clusters) de proteínas de diferenciação (moléculas CD, [cluster of differentiation] ou marcadores CD)** em seu plasmalema. Estas proteínas acessórias prendem-se a ligantes específicos das células-alvo. Apesar de serem conhecidas quase 200 moléculas **CD**, o Quadro 12.2 apresenta somente as que são imediatamente pertinentes à discussão subsequente sobre as interações celulares no processo imune.

Moléculas Principais de Histocompatibilidade

As moléculas principais de histocompatibilidade apresentam epítopos de patógenos às células T. Há duas classes de moléculas **MHC**: **MHC I** e **MHC II**.

A importância fundamental das **moléculas principais de histocompatibilidade** (moléculas **MHC**) é a de permitir que APCs e as células sob ataque viral (ou células já transformadas por vírus) apresentem epítopos de patógenos invasores para células T. Estes epítopos são **polipeptídeos** curtos que se encaixam em um sulco da superfície da molécula **MHC**.

Há duas classes de moléculas **MHC**:

- 1 **Moléculas MHC I** funcionam apresentando fragmentos curtos de polipeptídeos (8 a 12 aminoácidos de comprimen-

QUADRO 12.2 Alguns Marcadores de Superfície Envolvidos no Processo Imunológico

PROTEÍNAS	SUPERFÍCIE CELULAR	LIGANTE E CÉLULA-ALVO	FUNÇÃO
CD3	Todas as células T	Nenhuma	Faz transdução da ligação do complexo epítipo-MHC em um sinal intracelular ativando a célula T
CD4	Células T auxiliares	MHC II nas APCs	Co-receptor para a ligação do TCR ao complexo epítipo-MHC II; ativação da célula T auxiliar
CD8	Células T citotóxicas e células T supressoras	MHC I na maioria das células nucleadas	Co-receptor da ligação TCR ao complexo epítipo-MHC I; ativação da célula T citotóxica
CD28	Células T auxiliares	B7 nas APCs	Auxilia a ativação das células T auxiliares
CD40	Células B	Molécula do receptor para CD40 expressa nas células T auxiliares ativadas	A ligação de CD40 ao receptor CD40 possibilita à célula T auxiliar ativar a célula B e sua proliferação em células B da memória e em plasmócitos

APCs, células apresentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells*); MHC, complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex*); TCR, receptor da célula T (*T-cell receptors*).

to) derivados de proteínas endógenas (i.e., proteínas produzidas pela célula).

- 2 Moléculas MHC II funcionam apresentando fragmentos de polipeptídios mais longos (13 a 25 aminoácidos de comprimento) derivados de proteínas exógenas (i.e., proteínas do espaço extracelular fagocitadas por estas células).

Quase todas as células sintetizam e apresentam proteínas MHC I, mas somente as APCs sintetizam e apresentam proteínas MHC II.

Nos seres humanos, as moléculas MHC I e MHC II existem sob muitas formas, o que possibilita às células T reconhecerem as moléculas MHC de um indivíduo como pertencendo àquele indivíduo em particular — isto é, as células T são capazes de identificar o "próprio".

Carregando Epitopos nas Moléculas MHC I

Proteínas transportadoras especializadas levam epitopos derivados de proteínas endógenas para as cisternas do retículo endoplasmático granular.

As proteínas produzidas por uma célula, sejam elas pertencentes à célula, ou a um vírus, ou a um parasito que se apossou do maquinário de síntese proteica da célula, são denominadas proteínas endógenas. A qualidade das proteínas que a célula produz é controlada por **proteassomos**, que são modificados para reduzir, cortando e colando (*splice*), proteínas defeituosas ou estranhas para fragmentos polipeptídicos de tamanho adequado (8 a 12 aminoácidos de comprimento). Estes fragmentos, denominados epitopos, são levados por proteínas transportadoras especializadas (TAP1 e TAP2, *transporter proteins*) para as cisternas do retículo endoplasmático granular (REG), onde formam complexos com moléculas MHC I produzidas na superfície do REG. O complexo MHC I-epitopo é transportado para o aparelho de Golgi e empacotado, na rede *trans* do Golgi, dentro de vesículas revestidas por clatrina, que são transportadas e inseridas na membrana celular. Desta maneira, as TCLs "olham" e "vêm" se a célula está produzindo proteínas do próprio ou do não próprio.

Colocando Epitopos em Moléculas MHC II

Epitopos derivados de proteínas endocitadas por macrófagos e APCs são colocados em moléculas MHC II dentro de compartimentos intracelulares especializados, denominados compartimento II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

Os macrófagos e as APCs endocitam proteínas do meio extracelular formando vesículas de pinocitose ou fagossomos. O conteúdo destas vesículas, denominadas proteínas exógenas, é lançado em endossomos iniciais, nos quais é cindido em fragmentos polipeptídicos. Estes fragmentos são transportados para endossomos tardios, nos quais são ainda mais cindidos até chegarem ao tamanho adequado (13 a 25 aminoácidos) de modo que possam se encaixar no sulco da molécula MHC II.

As moléculas MHC II são sintetizadas no REG. Quando estas moléculas são montadas nas cisternas do REG, uma proteína denominada CLIP (*class II-associated invariant protein*,

proteína invariável associada à classe II) é colocada no sulco da molécula MHC II impedindo a colocação acidental de um epítipo endógeno nesta molécula. O complexo MHC II-CLIP é transportado para o aparelho de Golgi e selecionado para vesículas revestidas com clatrina da rede *trans* do Golgi de onde é levada para uma vesícula especializada (vesícula MHC) na colocação de epitopos na molécula MHC II.

A vesícula MHC recebe não apenas o complexo MHC II-CLIP, mas também os epitopos dos antígenos processados dos endossomos tardios. Dentro da vesícula MHC, a CLIP é dissociada enzimaticamente da molécula MHC II e é substituída por um epítipo. O complexo MHC II-epitopo é então transportado para a membrana celular e inserido nela.

Desta maneira, as células T auxiliares podem "olhar" para a superfície da célula e "ver" se a célula está encontrando proteínas não próprias.

Células Apresentadoras de Antígeno

As APCs expressam MHC I e MHC II em sua membrana plasmática, e elas fagocitam, catabolizam, processam e apresentam antígenos.

As APCs fagocitam, catabolizam e processam antígenos, ligam seus epitopos a moléculas MHC II e apresentam este complexo a células T. A maioria das APCs origina-se de monócitos e, por isso, pertence ao sistema mononuclear fagocitário. As APCs incluem macrófagos, células dendríticas (como as células de Langerhans da epiderme e da mucosa) e dois tipos de células não derivadas de monócitos (células B e as células reticulares epiteliais do timo).

Assim como as células T auxiliares, as APCs produzem e liberam **citocinas**. Estas moléculas sinalizadoras são necessárias para ativar células-alvo a realizarem suas funções específicas, não somente na resposta imune, mas também em outros processos. O Quadro 12.3 apresenta algumas destas citocinas, mas inclui somente as propriedades relacionadas especificamente à resposta imune.

Células Natural Killer

As células natural killer podem matar células transformadas por vírus ou por tumores, assim como bactérias, parasitos e fungos.

As células **natural killer** constituem uma parte da população de células nulas dos linfócitos. Como as CTLs, elas matam algumas células alteradas por vírus e por tumores. Entretanto, as células NK não são restringidas por MHC, elas não entram no timo para se tornarem imunologicamente competentes, e não agem de modo específico.

As células NK reconhecem a região Fc dos anticorpos e matam preferencialmente as células revestidas por anticorpos, um processo denominado **citotoxicidade celular anticorpo-dependente**. A maneira de matar depende da liberação de **perforinas** e de **granzimas** (enzimas associadas a grânulos) pelas células NK. As perforinas liberadas juntam-se na membrana plasmática da célula-alvo e formam poros através dos quais as granzimas penetram no citoplasma. As granzimas induzem **apoptose**, uma forma de morte celular programada.

QUADRO 12.3 Origem e Determinadas Funções de Algumas Citocinas

CITOCINA	ORIGEM DA CÉLULA	CÉLULA-ALVO	FUNÇÃO
IL-1a e IL-1b	Macrófagos e células epiteliais	Células T e macrófagos	Ativam células T e macrófagos
IL-2	Células T _H 1	Células T ativadas e células B ativadas	Promove a proliferação de células T e de células B ativadas
IL-4	Células T _H 2	Células B	Promove a proliferação de células B e sua maturação em plasmócitos; também facilita a mudança de produção de IgM para IgG e IgE
IL-5	Células T _H 2	Células B	Promove a proliferação de células B e sua maturação; também facilita a mudança da produção de IgM para IgE
IL-6	Células apresentadoras de antígenos e células T _H 2	Células T e células B ativadas	Ativa células T; promove a maturação de células B em plasmócitos produtores de IgG
IL-10	Células T _H 2	Células T _H 1	Inibe o desenvolvimento de células T _H 1 e inibe sua secreção de citocinas
IL-12	Células B e macrófagos	Células NK e células T	Ativa células NK e induz a formação de células semelhantes às T _H 1
TNF-α	Macrófago	Macrófagos	Auto-ativa macrófagos para a liberação de IL-12
	Células T _H 1	Macrófagos hiperativos	Estimula macrófagos hiperativos a produzirem radicais de oxigênio, facilitando desta maneira a morte de bactérias
IFN-α	Células sob ataque viral	Células NK e macrófagos	Ativa macrófagos e células NK
IFN-β	Células sob ataque viral	Células NK e macrófagos	Ativa macrófagos e células NK
IFN-γ	Células T _H 1	Macrófagos e células T	Promove morte celular através de células T citotóxicas e a fagocitose por macrófagos

Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; IFN, interferon; NK, natural killer; T_H, T auxiliar; TNF, fator de necrose tumoral.

As células NK têm receptores para IL-12, lipopolissacarídeo (LPS), um componente da parede celular das bactérias, interferon-α (IFN-α) e para o interferon-β (IFN-β). Estas citocinas ampliam muito a capacidade citotóxica das células NK que, por sua vez, liberam grandes quantidades de interferon-γ (IFN-γ), uma citocina que ativa os macrófagos para matarem bactérias. As células NK também podem matar células que não apresentam regiões Fc do anticorpo (ver discussão adiante). O modo de matar, independente de anticorpo, é regulado pela presença de um "sinal para matar", cadeias de carboidratos específicas na célula-alvo assim como pela ausência do "sinal não matar", especificamente a ausência de moléculas MHC I na superfície da célula-alvo. Estas são estruturas às quais as células T não respondem, ou seja, cadeias de carboidratos e a ausência de moléculas MHC.

Interação de Células Natural Killer com Macrófagos

Células natural killer comunicam-se com macrófagos a fim de aumentar a capacidade defensiva de ambos os tipos celulares.

As células do corpo sob ataque viral produzem e liberam IFN-α e IFN-β. Durante um ataque por bactérias gram-ne-

gativas, LPS está presente no microambiente. Qualquer uma destas três moléculas pode ativar as células NK. A ativação de células NK resulta no seguinte.

- 1 Células NK ativas aumentam a quantidade de IFN-γ liberada, ativando, desta maneira, macrófagos.
- 2 Os macrófagos ativados têm maior capacidade de responder ao LPS (assim como ao IFN-α e IFN-β); eles respondem tornando-se hiperativados.
- 3 Os macrófagos hiperativados ficam maiores, aumentam sua capacidade de fagocitose e de matar, e liberam TNF.
- 4 O TNF ativa os macrófagos para liberarem IL-12.
- 5 O TNF e a IL-12 levam as células NK a liberarem IL-2 e a aumentarem ainda mais a produção de IFN-γ (que aumenta o número de macrófagos ativados).
- 6 O TNF leva as células NK a expressarem receptores para IL-2 em sua superfície.
- 7 As células NK proliferam quando a IL-2 se liga a seus receptores para IL-2.

Portanto, os macrófagos e as células NK, ambos componentes do sistema imunológico inato, cooperam uns com os outros para aumentar seu número e sua eficiência para matar patógenos invasores e células alteradas por vírus.

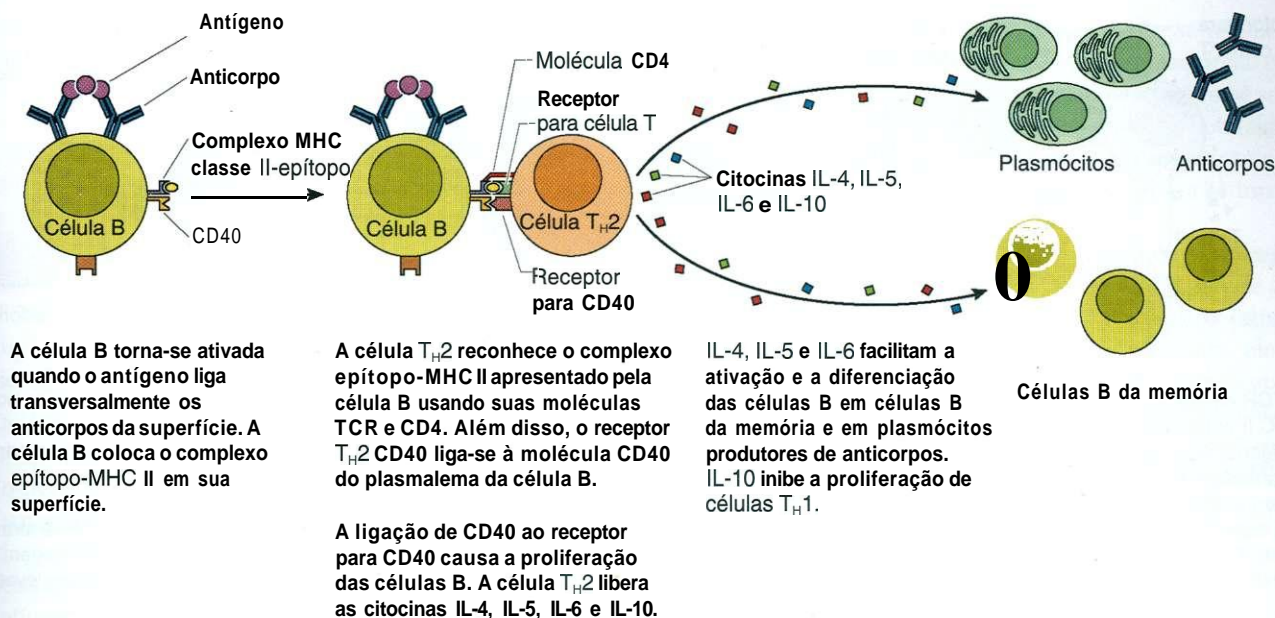


Fig. 12.2 Desenho esquemático da interação entre células B e células T auxiliares (célula T_H2) na formação de células B da memória e de plasmócitos induzida por um antígeno timo-dependente. CD, cluster of differentiation; IL, interleucina; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor para célula T.

Interação Entre as Células Linfóides

As células do sistema linfático interagem umas com as outras a fim de efetuar uma resposta imune. Este processo de interações é regulado pelo reconhecimento de moléculas de superfície; quando as moléculas não são reconhecidas, a célula é eliminada a fim de impedir uma resposta incorreta. Quando as moléculas da superfície são reconhecidas, os linfócitos proliferam e se diferenciam. O início destas respostas é denominado **ativação**. Para esta ativação são necessários pelo menos dois sinais:

- Reconhecimento do antígeno (ou do epítipo).
- Reconhecimento de um segundo sinal, co-estimulador, que pode ser mediado por uma citocina, ou por uma molécula sinalizadora ligada à membrana.

Resposta Imunológica Humoral Mediada por Células T Auxiliares (células T_H2)

Com exceção dos antígenos timo-independentes, as células B só podem responder a um antígeno quando instruídas para fazê-lo por células T auxiliares do subtipo T_H2 (Fig. 12.2). Quando a célula B liga antígenos a suas SIGs, ela internaliza o complexo antígeno-anticorpo, remove o epítipo, prende-o a moléculas MHC II, traz o complexo epítipo-MHC II para sua superfície e apresenta-o a uma célula T_H2 .

Sinal 1. A célula T_H2 não somente precisa reconhecer o epítipo com seu TCR, mas também precisa reconhecer a molécula MHC II com sua molécula CD4.

Sinal 2. O receptor CD40 da célula T_H2 precisa ligar-se à molécula CD40 da célula B.

Quando ambos os eventos de sinalização são efetuados de modo adequado, a célula B torna-se ativada e prolifera rapida-

mente. Durante a proliferação, a célula T_H2 libera IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. As três primeiras destas citocinas facilitam a diferenciação das células B recém-formadas em **células B da memória** e em **plasmócitos** secretadores de anticorpos, enquanto a IL-10 inibe a proliferação das células T_H1 .

Morte de Células Transformadas por Vírus Mediada por Células T Auxiliares (T_H1)

Na maioria dos casos, os CTLs necessitam receber um sinal de uma célula T_H1 para serem capazes de matar células transformadas por vírus. Entretanto, antes de este sinal poder ser dado, a célula T_H1 precisa ser ativada por uma APC, que oferece o epítipo adequado (Fig. 12.3).

Sinal 1. O TCR e a molécula CD4 de uma célula T_H1 precisam reconhecer o complexo epítipo-MHC II da superfície de uma APC. Quando estes eventos ocorrem, a APC expressa em sua superfície uma molécula denominada **B7**.

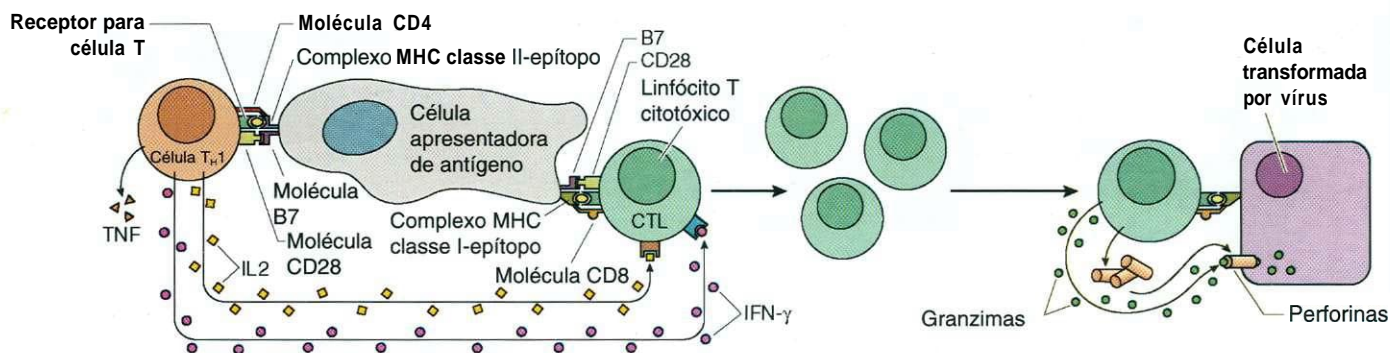
Sinal 2. A molécula CD28 da célula T_H1 liga-se à molécula B7 da APC.

A célula T_H1 fica ativada e libera IL-2, IFN- γ e TNF. O IFN- γ causa a ativação e a proliferação do CTL, quando aquele CTL está ligado à mesma APC e quando são satisfeitas as seguintes condições:

Sinal 1. O TCR e a molécula de CD8 do CTL precisam reconhecer o **complexo epítipo-MHC I** da APC; além disso, a molécula CD28 do CTL precisa ligar-se à molécula B7 da APC.

Sinal 2. A IL-2 liberada pela célula T_H1 liga-se aos receptores para IL-2 do CTL.

O CTL está, agora, ativado e prolifera rapidamente. Os CTLs recém-formados buscam células transformadas por vírus ligan-



O TCR da célula T_H1 liga-se ao complexo MHC II-epítipo da célula apresentadora de antígeno. A molécula CD4 da célula T_H1 reconhece o MHC II. Estes dois eventos levam a APC a expressar moléculas B7 em sua superfície, que se ligam a CD28 da célula T_H1 , levando-a a liberar IL-2, IFN- γ e TNF.

A mesma APC também tem seu complexo MHC I-epítipo expresso em sua superfície que está ligado por uma molécula CD8 da CTL e pelo receptor da célula T. Além disso, a CTL tem moléculas CD28 ligadas à molécula B7 da APC. A CTL também possui receptores para IL-2, que ligam a IL-2 liberada pela célula T_H1 causando a proliferação da CTL, e o IFN- γ que causa sua ativação.

As CTLs recém-formadas prendem-se ao complexo MHC I-epítipo através das moléculas TCR e CD8 e secretam perforinas e granzimas, matando as células transformadas por vírus. A morte ocorre quando granzimas penetram na célula através dos poros feitos pelas perforinas e agem sobre os componentes intracelulares levando a célula para a apoptose.

Fig. 12.3 Desenho esquemático da ativação de células T citotóxicas por célula T auxiliar (T_H1) para matar células transformadas por vírus. APC, célula apresentadora de antígeno; CD, *cluster of differentiation*; CTL, linfócito T citotóxico; IFN- γ , interferon-gama; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, receptor para célula T; TNF, fator de necrose tumoral.

do-se com seu TCR e CD8 ao complexo epítipo-MHC I da célula transformada. A morte da célula-alvo se dá em uma das seguintes maneiras:

- 1 A ligação (em presença de cálcio) causa a liberação de **perforinas**, um grupo de glicoproteínas intimamente relacionadas ao componente C9 do complexo de ataque à membrana. As perforinas introduzem-se na membrana celular da célula transformada e, por agregação, formam poros hidrófilos. Estes poros podem tornar-se tão grandes e tão abundantes que a célula-alvo torna-se incapaz de manter a integridade de seu citoplasma, e a célula sofre necrose. É interessante observar que o CTL está protegido da autodestruição pela perforina por causa da presença do proteoglicano condroitinsulfato A nas vesículas que contêm granzimas.
- 2 A ligação (em presença de cálcio) causa a liberação de perforina e de **granzimas**. As granzimas são liberadas dos grânulos de armazenamento do CTL; estas enzimas penetram nas células transformadas através dos poros abertos pela perforina e conduzem as células para a apoptose levando-as à morte em alguns minutos.
- 3 A ligação também pode colocar o ligante Fas do CTL em contato com a proteína Fas da membrana da célula-alvo (CD95). Quando o número destes ligantes Fas e proteínas Fas ligados alcança um limiar, o agrupamento das proteínas Fas induz uma cascata de proteínas intracelulares e leva à apoptose.

Deve ser observado que algumas APCs muito ativas podem agir como primeiro sinal. Em tal caso, o CTL não necessita de uma célula T auxiliar intermediária, mas pode liberar IL-2 e pode ativar-se.

Células T_H1 Auxiliam Macrófagos a Matar Bactérias

Bactérias fagocitadas por macrófagos podem proliferar facilmente dentro do fagossomo (que se tornam infectados) porque os macrófagos somente podem destruir estes microorganismos quando estão ativados por células T_H1 (Fig. 12.4).

Sinal 1. As moléculas TCR e CD4 da célula T_H1 precisam reconhecer o complexo epítipo-MHC II do macrófago que fagocitou a bactéria.

Sinal 2. A célula T_H1 expressa receptores para IL-2 em sua superfície e libera IL-2, que se liga aos receptores, ativando-se desta maneira.

A célula T_H1 ativada prolifera rapidamente e as células T_H1 recém-formadas entram em contato com macrófagos, que estão infectados com bactérias.

Sinal 1. As moléculas TCR e CD4 da célula T_H1 precisam reconhecer o complexo epítipo-MHC II do macrófago infectado e a célula T libera IFN- γ .

Sinal 2. O IFN- γ ativa o macrófago, que expressa receptores para TNF- α na sua superfície e libera a citocina TNF- α .

Quando estes dois fatores, IFN- γ e TNF- α , ligam-se a seus receptores dos macrófagos, eles facilitam a produção de radicais de oxigênio pelo macrófago, o que resulta na morte das bactérias.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Ovírus da imunodeficiência humana (HIV), a causa da **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)**, liga-se a moléculas CD4 das células T auxiliares e injeta seu eixo central nesta célula. Ovírus incapacita a célula e, com a di-

fusão do vírus, ele infecta outras células T auxiliares, reduzindo, desta maneira, seu número. Em consequência disto, as pessoas infectadas acabam por tornar-se incapazes de montar uma resposta imune contra infecções bacterianas ou virais. As vítimas sucumbem por infecções secundárias por causa de microorganismos oportunistas ou malignidades.

ÓRGÃOS LINFÁTICOS

Os órgãos linfáticos são classificados em duas categorias, primários e secundários.

- 1 Os **órgãos linfáticos primários (centrais)** são responsáveis pelo desenvolvimento e maturação dos linfócitos tornando-os células maduras, imunocompetentes.
- 2 Os **órgãos linfáticos secundários (periféricos)** são responsáveis pelo ambiente adequado no qual as células imunocompetentes podem reagir umas com as outras, assim como com antígenos e outras células para montarem um desafio imunológico contra antígenos ou contra patógenos invasores.

Nos seres humanos, o fígado fetal, a medula óssea pré-natal e pós-natal e o timo constituem os órgãos linfáticos primários. Os linfonodos, baço e tecidos linfóides associados a mucosas (assim como a medula óssea pós-natal) constituem os órgãos linfáticos secundários.

Timo

O timo é um órgão linfático primário e é o local de maturação dos linfócitos T.

O timo, situado no mediastino superior e se estendendo sobre os grandes vasos do coração, é um pequeno órgão encapsulado composto por dois lobos. Cada lobo origina-se separadamente da terceira (e possivelmente da quarta) bolsa faríngea do embrião. Os linfócitos T originam-se do mesoderma e penetram no timo para receberem instruções para se tornarem imunologicamente competentes.

O timo aparece cedo no embrião e continua a crescer até a puberdade, quando pode pesar de 35 a 40 g. Depois de alguns anos após a puberdade, o timo começa a **involuir** (atrofia) e torna-se infiltrado por células adiposas. Entretanto, ele pode continuar a funcionar até mesmo em adultos mais idosos.

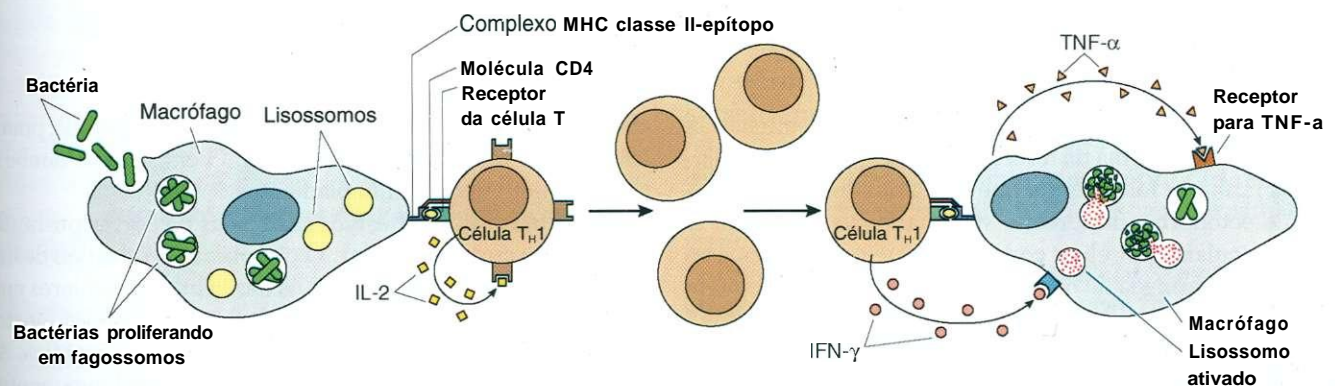
Da cápsula do timo, composta por tecido conjuntivo denso não modelado, saem septos que penetram nos lobos subdividindo-os em **lóbulo**s incompletos (Fig. 12.5). Cada lóbulo é constituído por córtex e medula. A medula de lóbulos adjacentes é confluenta.

Córtex

A aquisição de competência imunológica, a eliminação de linfócitos T intolerantes ao próprio e o reconhecimento do MHC ocorrem no córtex do timo.

Histologicamente, o **córtex** do timo tem um aspecto muito mais escuro do que a medula, por causa da presença de um grande número de **linfócitos T (timócitos)** (Fig. 12.6, ver Fig. 12.5). Células T imunologicamente incompetentes deixam a medula óssea e migram para a periferia do córtex do timo, onde proliferam intensamente e são instruídas de modo a se tornarem células T imunocompetentes. Além dos linfócitos, o córtex possui macrófagos e **células reticulares epiteliais**. Acre-

Ativação de Células T_H1 por Macrófagos Infectados



As moléculas TCR e CD4 da célula T_H1 reconhecem o complexo MHC II-epítipo apresentado por um macrófago infectado por bactérias. A célula T_H1 torna-se ativada, expressa receptores para IL-2 em sua superfície e libera IL-2. A ligação de IL-2 leva à proliferação das células T_H1 .

As células T_H1 recém-formadas entram em contato com macrófagos infectados (reconhecimento por TCR e CD4 do complexo MHC II-epítipo) e liberam interferon- γ (IFN- γ). O IFN- γ ativa o macrófago para expressar receptores para TNF- α em sua superfície e liberar TNF- α . A ligação de IFN- γ e de TNF- α à membrana celular do macrófago facilita a produção de radicais de oxigênio pelos macrófagos levando à morte das bactérias.

Fig. 12.4 Desenho esquemático da ativação de macrófagos por células T. CD, cluster of differentiation; IL, interleucina; TCR, receptor para célula T; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa.

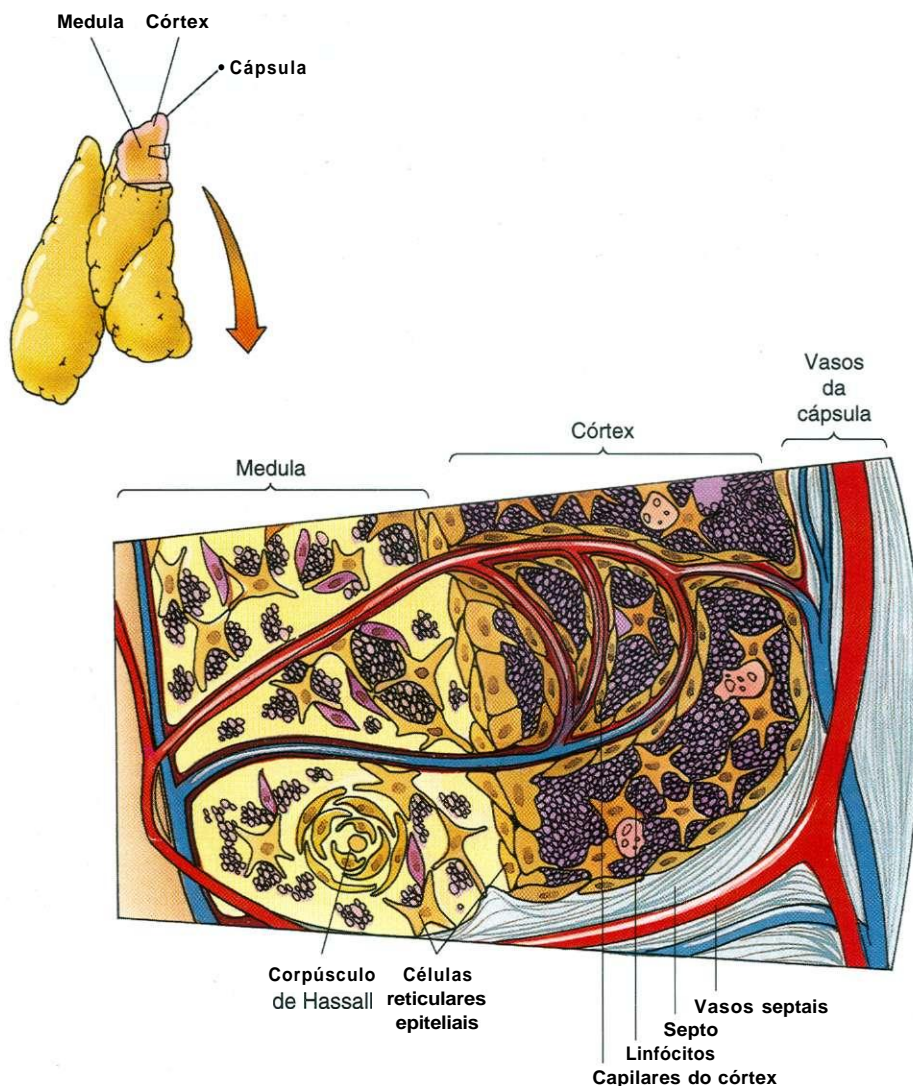


Fig. 12.5 Desenho do timo mostrando seu suprimento sanguíneo e seu arranjo histológico.

dita-se que, no ser humano, as células reticulares epiteliais se originem do endoderma da terceira (e possivelmente da quarta) bolsa faríngea; foi sugerido que no camundongo, possivelmente, o ectoderma do terceiro sulco faríngeo dê origem às células reticulares epiteliais corticais, e que o endoderma da terceira bolsa faríngea dê origem às células reticulares epiteliais da medula do timo. No córtex do timo há três tipos de células reticulares epiteliais.

As **células tipo I** separam o córtex da cápsula de tecido conjuntivo e das trabéculas, e envolvem os elementos vasculares corticais. Estas células formam junções de oclusão umas com as outras, deste modo isolando completamente o córtex tímico do restante do corpo. O núcleo das células tipo I é polimorfo e tem um nucléolo bem definido.

As **células tipo II** estão localizadas no córtex intermediário. Estas células têm prolongamentos longos, largos, semelhantes a bainhas, que formam junções tipo desmossomo umas com as outras. Estes prolongamentos formam um retículo celular, que subdivide o córtex tímico em pequenos compartimentos

cheios de linfócitos. O núcleo das células tipo II é grande, pouco corado com heterocromatina escassa. O citoplasma, também claro, é muito rico em tonofilamentos.

As **células tipo III** estão localizadas no córtex profundo e na junção corticomedular. O citoplasma e o núcleo destas células são mais densos do que os das células reticulares epiteliais do tipo I e tipo II. O REG das células tipo III mostra cisternas dilatadas, o que é indicativo de síntese protéica. As células reticulares epiteliais também têm prolongamentos largos, semelhantes a bainhas, que delimitam compartimentos cheios de linfócitos. Estas células participam da formação de junções de oclusão umas com as outras e com as células reticulares epiteliais da medula; isto isola o córtex da medula.

Estes três tipos de células reticulares epiteliais isolam totalmente o córtex do timo e, desta maneira, impedem as células T em formação de entrarem em contato com antígenos estranhos. As células do tipo II e III, assim como as células interdigitantes derivadas da medula óssea (APCs) também

apresentam **antígenos próprios (auto)**, moléculas **MHC I** e moléculas **MHC II** para as células T em desenvolvimento. Os linfócitos T em desenvolvimento cujos TCRs reconhecem proteínas próprias, ou cujas moléculas CD4 ou CD8 não são capazes de reconhecer as moléculas MHC I ou MHC II, sofrem apoptose antes de poderem deixar o córtex. É interessante observar que 98% das células T em desenvolvimento morrem no córtex, sendo fagocitadas por macrófagos residentes, denominados **macrófagos de corpo corável**. As células sobreviventes penetram na medula do timo como linfócitos T virgens e, de lá (ou da junção corticomedular), eles são distribuídos para os órgãos linfáticos secundários através do sistema vascular.

Medula

A medula caracteriza-se pela presença dos corpúsculos de Hassall; todos os timócitos da medula são células T imunocompetentes.

A **medula** do timo cora-se muito menos intensamente do que o córtex, porque sua população de linfócitos não é tão abundante, e por conter um grande número de células reticulares epiteliais derivadas do endoderma (ver Figs. 12.5 e 12.6). Na medula há três tipos de células reticulares epiteliais.

As **células tipo IV** são encontradas em íntima associação com as células tipo III do córtex e participam da formação da **junção corticomedular**. O núcleo destas células tem uma malha grosseira de cromatina, e seu citoplasma tem coloração escura e é rico em tonofilamentos.

As **células tipo V** formam o retículo celular da medula. O núcleo destas células é polimorfo, com uma malha de cromatina bem definida e um nucléolo conspícuo.

As **células tipo VI** constituem a característica mais típica da medula do timo. Estas células grandes, pouco coradas, coalescem uma em torno da outra formando os **corpúsculos tímicos (de Hassall)** constituídos por células achatadas e concêntricas, cujo número aumenta com a idade (ver Figs. 12.5 e 12.6). As células tipo VI podem tornar-se altamente queratinizadas e até mesmo calcificadas. Ao contrário das células reticulares epiteliais do tipo IV e V, as do tipo VI podem ser de origem ectodérmica. A função dos corpúsculos tímicos é desconhecida, entretanto, eles poderiam ser o local de morte dos linfócitos T na medula.

Vascularização

A vascularização do córtex forma uma barreira hemato-tímica muito poderosa impedindo as células T em desenvolvimento de entrar em contato com macromoléculas presentes no sangue.

O timo recebe numerosas artérias pequenas, que atravessam a cápsula e se distribuem pelo órgão seguindo as trabéculas entre lóbulos adjacentes. Ramos destes vasos não têm acesso direto ao córtex; em vez disso, das trabéculas eles penetram na junção corticomedular, onde formam leitos capilares, que penetram no córtex.

Os capilares do córtex são do tipo **contínuo**, possuem uma lâmina basal espessa e são envolvidos por uma bainha

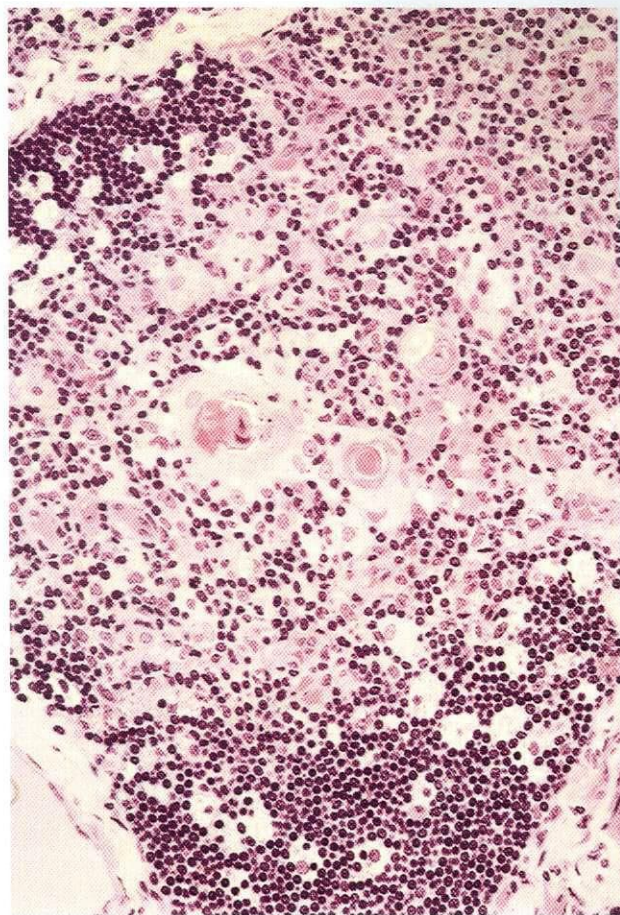


Fig. 12.6 Fotomicrografia de um lóbulo do timo (124X).

de células reticulares epiteliais tipo I, que formam a **barreira hemato-tímica**. Desta maneira, as células T em desenvolvimento do córtex ficam protegidas e não entram em contato com macromoléculas presentes no sangue. Entretanto, as macromoléculas próprias podem cruzar a barreira hemato-tímica (provavelmente controlada pelas células reticulares epiteliais), possivelmente para eliminar as células T programadas contra antígenos próprios. A rede de capilares corticais drena para pequenas vênulas situadas na medula.

Provenientes da medula óssea, células T recém-formadas, imunologicamente incompetentes, saem dos vasos na junção corticomedular e migram para a periferia do córtex. Quando estas células amadurecem, elas se deslocam para o córtex mais profundo e vão para a medula como células virgens, mas imunocompetentes. Elas saem da medula através das veias que drenam o timo.

Histofisiologia do Timo

A função primária do timo é ade instruir células T imunoincompetentes para adquirirem imunocompetência.

As células T em desenvolvimento proliferam extensamente no córtex, começam a expressar seus marcadores de superfí-

cie, e são testadas para sua capacidade de reconhecer **moléculas de MHC próprio e epítomos próprios**. As células T incapazes de reconhecer moléculas de MHC I próprio e de MHCII próprio são destruídas e levadas à **apoptose**. Além disso, também são destruídos os linfócitos T cujos TCRs estão programados contra macromoléculas próprias.

Acredita-se que o processo de testar para moléculas MHC e epítomos próprios seja uma função das células reticulares epiteliais tipo II e tipo III assim como das células dendríticas originárias da medula óssea, pois estes três tipos celulares expressam em sua superfície ambas as classes do complexo da molécula epítomo-MHC.

As células reticulares epiteliais do timo produzem pelo menos quatro hormônios necessários para a maturação das células T. Provavelmente eles são hormônios parácrinos, que agem a curta distância, apesar de se acreditar que alguns sejam liberados na corrente sanguínea. Estes hormônios incluem a **timosina**, **timopoetina**, **timulina** e o **fator tímico humoral**, e facilitam a proliferação das células T e expressão de seus marcadores de superfície. Além disso, hormônios provenientes de fontes extratímicas, especialmente das gônadas, hipófise, tireóide e adrenal, influenciam a maturação das células T. Os efeitos mais potentes são causados por (1) **adrenocorticosteróides**, que diminuem o número de células T do córtex do timo; (2) **tiroxina**, que estimula as células reticulares epiteliais a aumentarem a produção de timulina; e (3) **somatotropina**, que promove o desenvolvimento das células T no córtex do timo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A incapacidade congênita do timo de se formar é denominada **síndrome de DiGeorge**. Os pacientes com esta doença são incapazes de produzir células T. Por este motivo, sua resposta imune celular não é funcional, e estes pacientes morrem com pouca idade por causa de infecção. Como estes pacientes também não possuem glândulas paratireóides, a morte também pode ser causada por **tetania**.

Linfonodos (Gânglios Linfáticos)

Os **linfonodos** são estruturas pequenas, ovais, encapsuladas interpostas no trajeto de vasos linfáticos a fim de atuarem como filtros para a remoção de bactérias e outras substâncias estranhas.

Os **linfonodos** estão localizados em várias regiões do corpo, mas são mais frequentes no pescoço, axila, virilha, ao longo dos grandes vasos e nas cavidades do corpo. Seu parênquima é composto por coleções de linfócitos T e B, APCs e macrófagos. Estas células linfóides reagem contra a presença de antígenos montando uma resposta imunológica na qual macrófagos fagocitam bactérias e outros microorganismos que chegam ao linfonodo através da linfa.

O linfonodo é uma estrutura macia, relativamente pequena, com menos de 3 cm de diâmetro, e que tem uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso, geralmente envolvida por tecido adiposo (Fig. 12.7). Ele tem uma superfície convexa perfurada

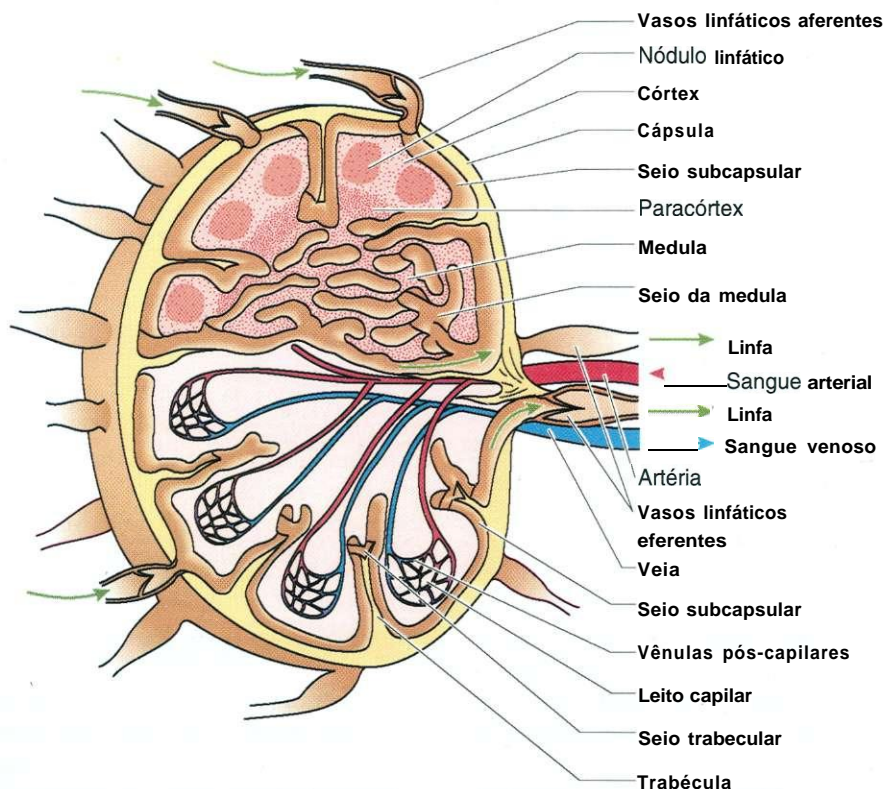


Fig. 12.7 Desenho esquemático de um linfonodo típico.

por **vasos linfáticos aferentes** dotados de **valvas**, que garantem a entrada da linfa vinda pelos vasos no corpo do nodo. A superfície côncava do nodo, o **hilo**, é o local em que as artérias e as veias entram e saem. Além disso, a linfa sai do nodo através dos **vasos linfáticos eferentes**, também localizados no hilo. Os vasos linfáticos eferentes têm valvas que impedem o refluxo da linfa para o nodo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Na presença de antígenos ou bactérias, os linfócitos do linfonodo proliferam rapidamente e o nodo pode aumentar várias vezes seu tamanho normal tornando-se palpável ao toque.

Histologicamente, o linfonodo é subdividido em três regiões: **córtex**, **paracórtex** e **medula**. Todas estas três regiões têm abundantes sinusóides, espaços dilatados revestidos por endotélio através dos quais a linfa percola.

Córtex

O córtex do linfonodo está subdividido em compartimentos que contêm nódulos linfáticos primários ricos em células B, e nódulos secundários.

Da **cápsula**, constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, partem **trabéculas** para o corpo do linfonodo, subdividindo a região externa do **córtex** em compartimentos incompletos, que se estendem até a proximidade do hilo (Fig. 12.8; ver Fig. 12.7). A cápsula é mais espessa no hilo e, ao entrarem no corpo do nodo, os vasos são envolvidos por uma bainha de tecido conjuntivo derivado da cápsula. Suspensa da cápsula e das trabéculas há uma malha tridimensional de tecido conjuntivo reticular, que forma a estrutura de sustentação de todo o linfonodo.

Os vasos linfáticos aferentes perfuram a superfície convexa da cápsula do nodo e lançam a linfa no **seio subcapsular**, localizado abaixo da cápsula. Este seio é contínuo com os **seios corticais** (**seios paratrabeculares**), paralelos às trabéculas, e destes a linfa vai para os **seios medulares**. Dos seios medulares, a linfa vai para os **vasos linfáticos eferentes**. Todos estes seios possuem uma malha de **células reticulares estreladas** cujos prolongamentos estão em contato com os de outras células e com o epitélio pavimentoso simples semelhante a um endotélio. **Macrófagos**, ligados às células reticulares estreladas, fagocitam avidamente partículas estranhas. Além disso, células **linfóides** podem penetrar ou sair dos sinusóides passando entre as células pavimentosas que os revestem.

Nódulos Linfáticos

Há dois tipos de nódulos linfáticos: primários e secundários; os nódulos linfáticos secundários têm um centro germinativo.

Os compartimentos incompletos corticais contêm nódulos linfáticos primários, que são agregações esféricas de linfócitos

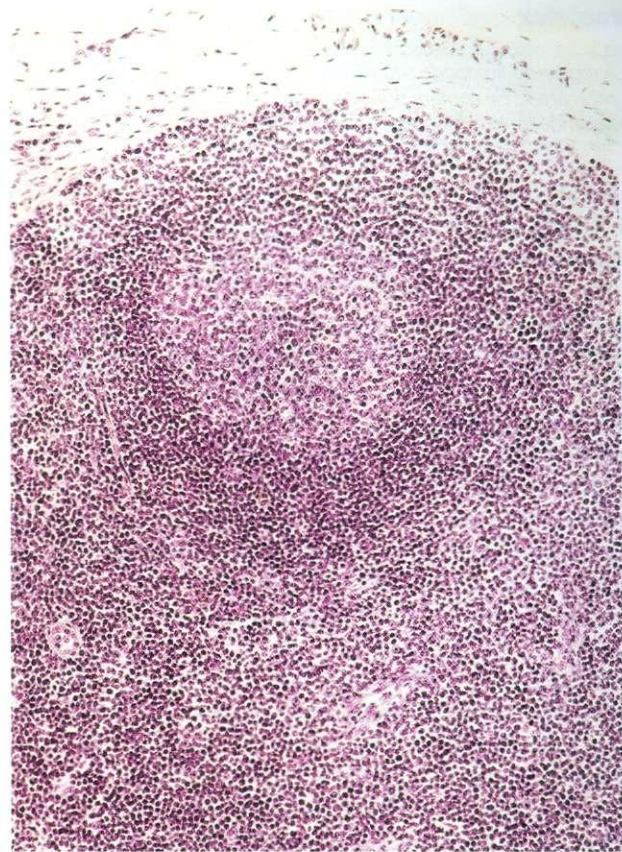


Fig. 12.8 Fotomicrografia do córtex de um linfonodo (132X).

B (tanto células B virgens como células B da memória), que estão no processo de entrar ou sair do linfonodo (ver Figs. 12.7 e 12.8). Frequentemente, os centros dos nódulos linfáticos estão corados mais fracamente e contêm **centros germinativos**, sendo denominados **nódulos secundários**. Os nódulos secundários formam-se somente em resposta a um desafio **antigênico**; acredita-se que estes sejam os locais onde são gerados as células B da memória e os plasmócitos.

A região do nódulo linfático periférica ao centro germinativo é composta por um acúmulo denso de pequenos linfócitos, que estão migrando do seu local de origem nos nódulos secundários. Esta região periférica é denominada **coroa (manto)**.

Os centros germinativos apresentam três zonas: uma zona escura, uma zona basal clara e uma zona apical clara. A **zona escura** é o local de proliferação intensa de células B intimamente compactadas (que não possuem SIGs). Estas células, denominadas **centroblastos**, migram para a **zona basal clara**, expressam SIGs, mudam de classe de imunoglobulinas e são denominadas **centrócitos**. Estas células são expostas às **células dendríticas-foliculares**, portadoras de antígenos, e sofrem uma hipermutação tornando-se mais proficientes na formação de anticorpos contra o antígeno. As células que não sintetizam as SIGs adequadas são forçadas a entrar em apoptose e são destruídas por macrófagos. Os centrócitos recém-formados autorizados a sobreviver vão para a **zona apical clara**, onde ou se tornam **células B da memória**, ou **plasmócitos** e, subsequentemente, saem do folículo secundário.

Paracórtex

A região do linfonodo situada entre o córtex e a medula constitui o paracórtex. Ele contém principalmente células T e é zona timo-dependente do linfonodo.

As APCs (p.ex., células de Langerhans da pele ou células dendríticas da mucosa) migram para a região **paracortical** do linfonodo onde apresentam seu complexo epítipo-MHC II para células T auxiliares. Quando as células T auxiliares tornam-se ativadas, elas proliferam, aumentando a largura da paracortical a tal ponto que esta pode avançar profundamente na medula. Células T recém-formadas migram, então, para os seios da medula, saem do linfonodo e dirigem-se para a área de atividade antigênica.

Vênulas de endotélio alto (VEAs) estão localizadas no paracórtex. Linfócitos saem da circulação sanguínea migrando entre as células cubóides deste endotélio incomum e penetram no parênquima do linfonodo. As células B migram para o córtex externo, enquanto a maioria das células T permanece no paracórtex.

A membrana plasmática do linfócito expressa moléculas de superfície denominadas **seletinas**, que auxiliam a célula a reconhecer as células endoteliais das VEAs e a permitem rolar ao longo da superfície deste endotélio. Quando o linfócito entra em contato COM moléculas sinalizadoras adicionais localizadas no plasmalema da célula endotelial, as seletinas tornam-se ativadas, ligam-se firmemente à célula endotelial e interrompem a ação de rolamento do linfócito. Então, através de **diapedese**, o linfócito migra entre as células endoteliais cubóides saindo da luz da vênula pós-capilar e entra no parênquima do linfonodo.

Medula

A medula é composta por seios linfáticos tortuosos delimitados por células linfóides organizadas em grupos denominados cordões medulares.

As células dos cordões medulares (linfócitos, plasmócitos e macrófagos) estão emaranhadas na rede de fibras reticulares e de células reticulares (Fig. 12.9; ver Fig. 12.7). Os linfócitos migram do córtex para os seios medulares de onde vão para os vasos linfáticos eferentes e saem do linfonodo. Cortes histológicos da medula também mostram a presença de trabéculas, originárias da cápsula espessada do **hilo**, contendo os vasos sanguíneos que entram e saem do linfonodo.

Vascularização do Linfonodo

Os vasos arteriais penetram no linfonodo pelo hilo. Estes vasos percorrem a medula dentro das trabéculas tornando-se menores ao se ramificarem repetidas vezes. Eventualmente, eles perdem sua bainha de tecido conjuntivo, penetram nos cordões medulares e participam da formação dos leitos capilares. Os pequenos ramos das artérias permanecem nos cordões medulares até alcançarem a região cortical, onde formam um leito de capilares corticais, que é drenado por **vênulas pós-**

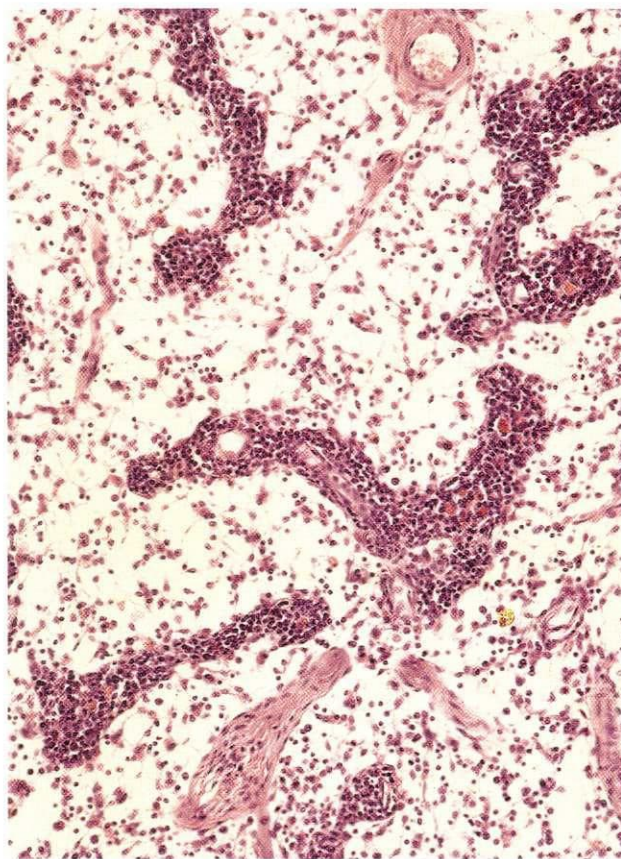


Fig. 12.9 Fotomicrografia da medula de um linfonodo (132X).

capilares. O sangue das vênulas pós-capilares é drenado para veias maiores, que saem do linfonodo pelo hilo.

Histofisiologia dos Linfonodos

Os linfonodos filtram a linfa e agem como locais de reconhecimento de antígenos.

Quando a linfa penetra no linfonodo, a velocidade de seu fluxo é reduzida, o que dá aos macrófagos residentes nos seios (ou têm prolongamentos que penetram neles) mais tempo para **fagocitar material estranho**. Desta maneira, são removidos 99% das impurezas presentes na linfa.

Os linfonodos também funcionam como locais de reconhecimento de antígenos, porque as APCs que entram em contato com antígenos migram para o linfonodo mais próximo e apresentam seu complexo epítipo-MHC a linfócitos. Além disso, antígenos **percolando** pelo linfonodo são capturados por **células dendríticas foliculares**, e linfócitos presentes no linfonodo, ou que migram para o linfonodo, reconhecem o antígeno.

Quando um antígeno é reconhecido e uma célula B torna-se ativada, esta célula B migra para um **nódulo linfático primário** e prolifera formando um centro germinativo, e o nódulo linfático primário passa a ser denominado **nódulo linfático secundário**. As células recém-formadas se diferenciam em células B da memória e plasmócitos, saem do córtex e formam os cordões da medula. Cerca de 10% dos plasmócitos recém-

formados permanecem na medula e liberam anticorpos nos seios medulares. Os plasmócitos restantes penetram nos seios e se dirigem para a medula óssea, onde continuam a produzir anticorpos até morrerem. Algumas células B da memória permanecem nos nódulos linfáticos primários corticais, mas a maioria sai do linfonodo passando a residir em outros órgãos linfáticos secundários do corpo. Por isso, quando há uma segunda exposição ao mesmo antígeno, um grande número de células da memória está disponível de modo que o corpo pode montar uma resposta secundária imediata e potente.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os linfonodos estão localizados ao longo dos vasos linfáticos e formam uma cadeia de linfonodos de modo que a linfa flui de um nodo para o próximo. Por este motivo, uma infecção pode espalhar-se e células malignas podem estabelecer metástases passando por uma cadeia de nodo em regiões remotas do corpo.

Baço

O baço, o maior órgão linfático do corpo, é revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso; ele tem uma superfície convexa e um lado côncavo denominado hilo.

O baço, o maior órgão linfático do corpo, está localizado no peritônio no quadrante superior esquerdo da cavidade abdominal. Sua cápsula de tecido conjuntivo denso fibroelástico não modelado, contendo ocasionalmente **fibras musculares lisas**, está envolvida pelo peritônio visceral. O epitélio pavimentoso simples do peritônio dá ao baço uma superfície lisa. Imunologicamente, o baço participa da produção de anticorpos e da proliferação de células T e células B; além disso, também funciona como um filtro do sangue destruindo hemácias velhas. Durante o desenvolvimento fetal, o baço é um órgão hematopoético; quando necessário, ele pode retomar esta função no adulto. Além disso, em alguns animais (mas não no ser humano), o baço também age como um reservatório de glóbulos vermelhos, que, havendo necessidade, podem ser lançados na circulação.

O baço tem uma superfície convexa, assim como um lado côncavo, denominado **hilo**. Neste, a cápsula é mais espessa, e este é o local no qual entram as artérias e as fibras nervosas que as acompanham, e do qual saem as veias e vasos linfáticos esplênicos.

As trabéculas, que saem da cápsula, conduzem vasos sanguíneos para dentro e para fora do parênquima esplênico (Fig. 12.10). Histologicamente, o baço possui uma rede tridimensional de **fibras reticulares** e células reticulares associadas. A rede de fibras reticulares está presa à cápsula assim como às trabéculas, e forma o esqueleto estrutural deste órgão (Fig. 12.11).

Os interstícios da rede de tecido reticular estão ocupados por **seios venosos**, por trabéculas contendo vasos sanguíneos e pelo parênquima esplênico. A fresco, a superfície do baço mostra

áreas cinzentas envolvidas por áreas vermelhas; as primeiras constituem a **polpa branca**, e as segundas constituem a **polpa vermelha**. A compreensão do suprimento sanguíneo é essencial para entender a organização e funcionamento do baço.

Vascularização do Baço

O baço é irrigado pela artéria esplênica e é drenado pela veia esplênica; ambos os vasos chegam e saem do baço ao nível do hilo.

A artéria esplênica se ramifica repetidas vezes após perfurar a cápsula ao nível do hilo do baço. Ramos destes vasos, as **artérias trabeculares**, são conduzidos para o parênquima esplênico em trabéculas de tamanho decrescente (ver Fig. 12.10). Quando o diâmetro das artérias trabeculares fica reduzido a cerca de 0,2 mm, elas saem das trabéculas. A adventícia destes vasos torna-se organizada frouxamente e passa a ser infiltrada por uma bainha de linfócitos, a **bainha linfática periarterial (PALS, periarterial lymphatic sheath)**. Como este vaso ocupa o centro da PALS, ele é denominado **artéria central**.

Em seu término, a artéria central perde sua bainha linfática; e se subdivide em vários ramos paralelos, curtos, denominado **arteríolas peniciladas**, que penetram na polpa vermelha. As arteríolas peniciladas têm três regiões: (1) a **arteríola da polpa**, (2) a **arteríola embainhada** (uma região espessada do vaso envolvida por uma bainha de macrófagos, a bainha de Schweigger-Seidel) e (3) os **capilares arteriais terminais**.

Apesar de se saber que os capilares arteriais terminais lançam o sangue nos seios esplênicos, ainda não é totalmente conhecido como ele é lançado, o que levou à formulação de três teorias da circulação esplênica: (1) circulação fechada, (2) circulação aberta e (3) uma combinação das duas teorias.

Os proponentes da **teoria da circulação fechada** acreditam que o revestimento endotelial dos capilares arteriais terminais é contínuo com o endotélio do seio (Fig. 12.12). Outros pesquisadores que aceitam a **teoria da circulação aberta** acreditam que os capilares arteriais terminais acabam antes de alcançar os sinusóides e o sangue destes vasos percola através da polpa vermelha antes de ir para os seios. Outros pesquisadores acreditam que alguns vasos se ligam aos sinusóides, enquanto outros vasos terminam como canais abertos na polpa vermelha, sugerindo que o baço tem um **sistema de circulação aberta e fechada**.

Os seios esplênicos drenam para pequenas **veias da polpa** tributárias de veias cada vez maiores, que terminam se juntando formando a **veia esplênica**, um afluente da **veia porta**.

Polpa Branca e Zona Marginal

A polpa branca é constituída pela bainha linfática periarterial, que contém células T, e por nódulos linfáticos, que contém células B; a zona marginal contém células B especializadas no reconhecimento de antígenos timo-independentes.

A estrutura da **polpa branca** está intimamente associada à artéria central. A PALS, que envolve a artéria central, é composta por **linfócitos T**. Com frequência, estão presentes na PALS nódulos

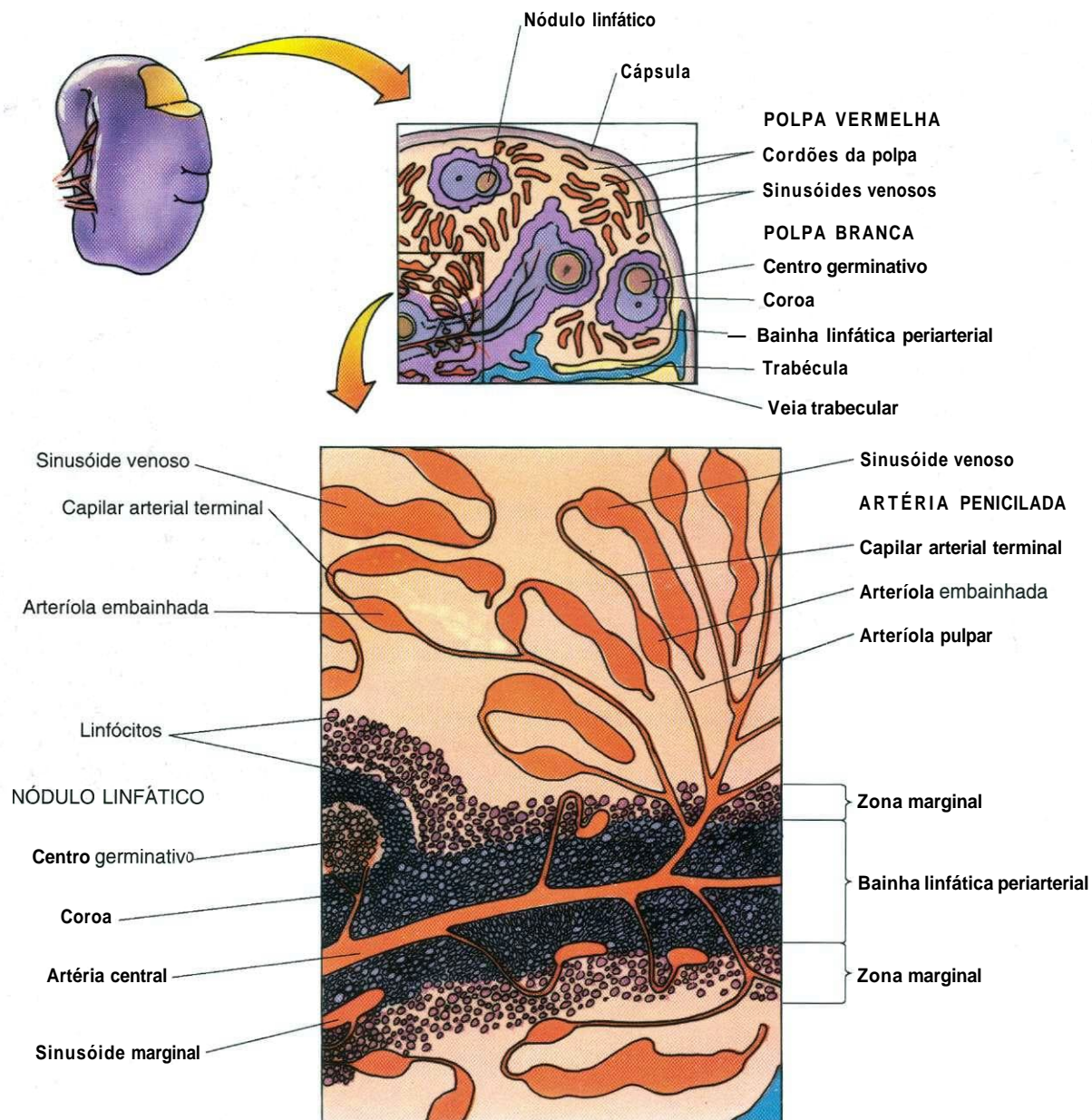


Fig. 12.10 Desenho esquemático do baço. *Em cima*, Pequeno aumento da polpa branca e da polpa vermelha. *Embaixo*, Aumento maior mostrando a arteríola central e seus ramos.

dulos linfáticos constituídos por células B, e que deslocam a arteríola central para uma posição periférica. Nódulos linfáticos podem apresentar **centros germinativos**, indicativos de desafio antigênico (Fig. 12.13; ver Fig. 12.10). A PALS e os nódulos linfáticos constituem a polpa branca e, como no linfonodo, as células T e B estão dispostas em locais específicos.

A polpa branca está circundada pela **zona marginal**, com 100 μm de largura, e que separa a polpa branca da polpa vermelha (Fig. 12.14; ver Figs. 12.10 e 12.13). Esta zona é constituída por plasmócitos, linfócitos T e B, macrófagos e **células dendríticas interdigitadas** (APCs). Além disso, numerosos pequenos canais vasculares, os **seios marginais**, estão presentes na zona marginal, especialmente envolvendo os nódulos linfáticos. Delicados vasos sanguíneos, que se irradiam da arteríola

central, dirigem-se para a polpa vermelha, retornam e lançam seu sangue nos seios marginais.

Como os espaços entre as células endoteliais destes seios podem ter 2 a 3 μm de largura, é aí que as células, os antígenos e matéria em partículas presentes no sangue têm seu primeiro acesso livre ao parênquima esplênico. Assim, os seguintes acontecimentos ocorrem na zona marginal:

- 1 As APCs provam o material transportado pelo sangue em busca de antígenos.
- 2 Macrófagos atacam microorganismos presentes no sangue.
- 3 O conjunto circulante de linfócitos T e B sai da corrente sanguínea e se dirige para seus locais preferenciais dentro da polpa branca.

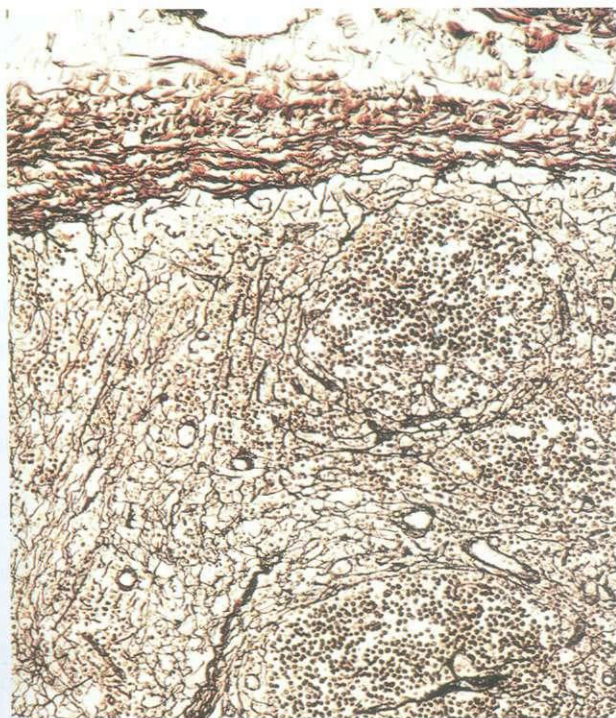


Fig. 12.11 Fotomicrografia da arquitetura das fibras reticulares do baço. Im-
pregnação pela prata (132X).

- 4 Linfócitos entram em contato com células dendríticas interdigitantes; quando reconhecem o complexo epítopo-MHC, os linfócitos dão início a uma resposta imune dentro da polpa branca.
- 5 As células B reconhecem e reagem contra os antígenos timo-independentes (como os polissacarídeos da parede bacteriana).

Polpa Vermelha

A polpa vermelha do baço é composta pelos seios esplênicos e pelos cordões esplênicos (de Billroth).

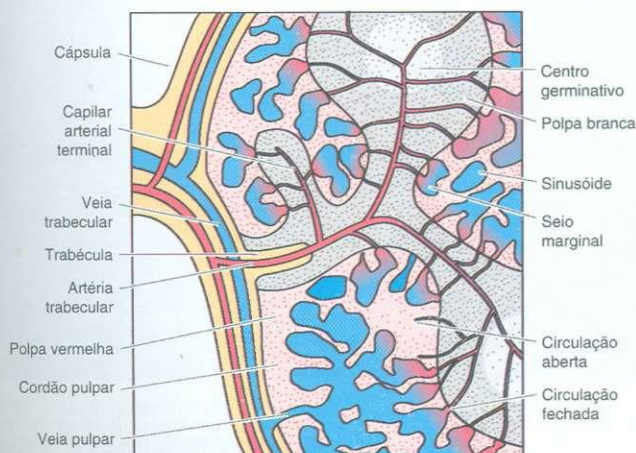


Fig. 12.12 Desenho da circulação aberta e fechada do baço.

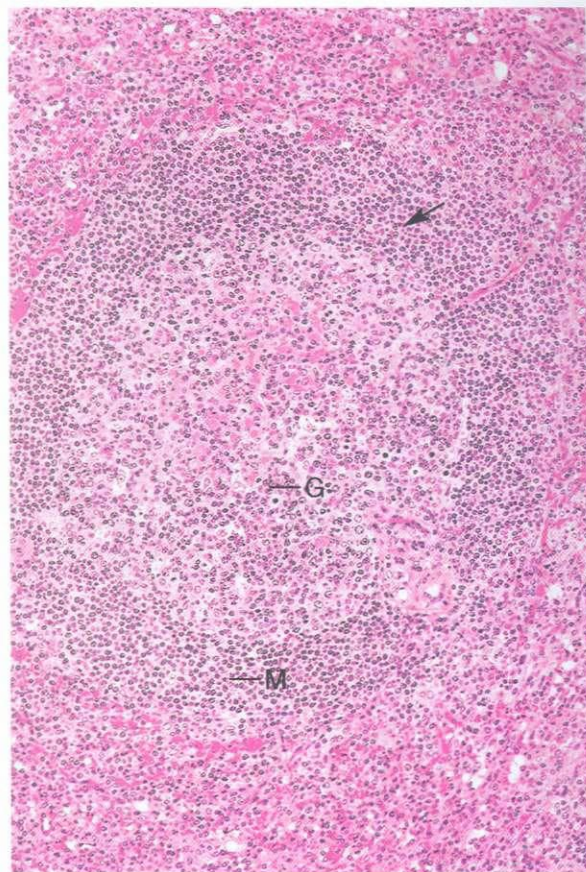


Fig. 12.13 Fotomicrografia da polpa branca e da zona marginal do baço (116X). G, centro germinativo; M, zona marginal. A artéria central está indicada por uma seta.

A **polpa vermelha** assemelha-se a uma esponja, sendo que os espaços da esponja representam os seios e o material entre os espaços representa os cordões esplênicos (Fig. 12.10).

O revestimento endotelial dos **seios esplênicos** é incomum, pois suas células são **fusiformes** semelhantes às aduelas de um barril (Fig. 12.15). Além disso, são comuns os espaços (2 a 3 μm de largura) entre células vizinhas. Os seios estão envolvidos por fibras reticulares (contínuas com as dos cordões esplênicos), que envolvem os seios como delgadas cordas individuais. As fibras reticulares dispõem-se perpendicularmente ao eixo longitudinal dos seios e estão revestidas por uma **lâmina basal**. Portanto, os seios esplênicos têm uma lâmina basal descontínua.

Os **cordões esplênicos** são constituídos por uma rede frouxa de fibras reticulares, cujos interstícios estão permeados por sangue extravasado. As fibras reticulares estão envolvidas por **células reticulares estreladas**, que isolam as fibras de colágeno tipo III do sangue, impedindo a reação entre as plaquetas e o colágeno (coagulação). Os **macrófagos** são particularmente numerosos nas vizinhanças dos sinusóides.

Histofisiologia do Baço

O baço filtra o sangue, forma células linfáticas, elimina ou inativa antígenos presentes no sangue, destrói plaquetas e hemácias envelhecidas e participa da hematopoese.

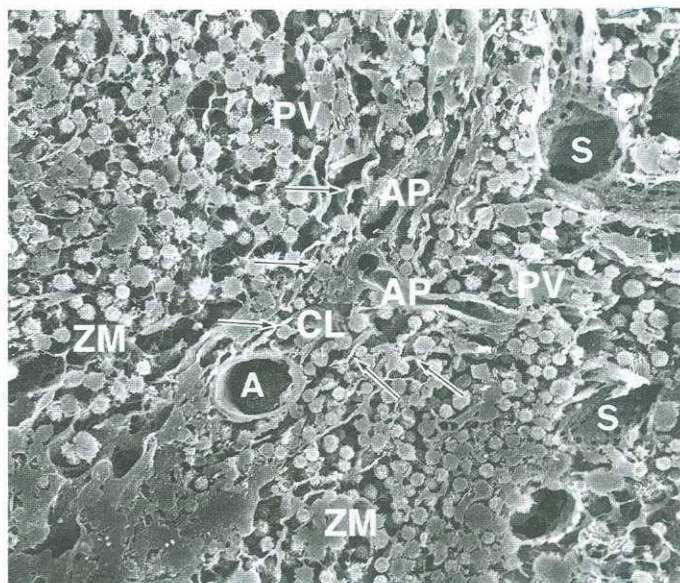


Fig. 12.14 Micrografia eletrônica de varredura do baço mostrando a zona marginal e da polpa vermelha contígua (680X). As setas apontam para células reticulares achatadas periaarteriais. A, artéria central; CL, canal de ligação da zona marginal; ZM, zona marginal; AP, arteríola penicilada; PV, polpa vermelha; S, seio venoso. (De Sasou S, Sugai T: Periaarterial lymphoid sheath in the rat spleen: A fight, transmission, and scanning electron microscopic study. *Anat Rec* 232:15-24, 1992). © 1992. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Quando entra no seio marginal da zona marginal, o sangue passa por uma zona rica em macrófagos. Estas células fagocitam os antígenos, bactérias e outras partículas estranhas presentes no sangue. O material não eliminado na zona marginal é removido na polpa vermelha na periferia dos seios esplênicos.

Células linfóides são formadas na polpa branca em resposta a um desafio antigênico. Células B da memória e plasmócitos são formados nos nódulos linfáticos, enquanto as várias subcategorias de células T são formadas na PALS. As células B e T recém-formadas vão para os seios marginais e migram para o local do desafio antigênico, ou tornam-se parte do conjunto de linfócitos circulantes. Alguns plasmócitos podem permanecer na zona marginal, fabricar anticorpos e liberar as imunoglobulinas nos seios marginais. Entretanto, a maioria dos plasmócitos migra para a medula óssea onde fabrica e libera anticorpos nos seios sanguíneos da medula óssea.

Antígenos solúveis transportados pelo sangue são inativados por anticorpos formados contra eles. Já as bactérias são opsonizadas e eliminadas por macrófagos, ou por neutrófilos. Células transformadas por vírus são mortas por CTLs formadas na PALS da polpa branca.

Os macrófagos matam plaquetas envelhecidas e observam as hemácias quando estas migram dos cordões esplênicos e, passando entre as células endoteliais, vão para os seios (Fig. 12.16). Como as hemácias mais velhas perdem a sua flexibilidade (assim como as hemácias infectadas pelo parasito da malária), elas não mais conseguem passar pelos espaços entre as células endoteliais e são fagocitadas pelos macrófagos. Os fagócitos também observam as capas da superfície dos glóbulos vermelhos, que são destruídos da seguinte maneira.

- 1 As hemácias velhas perdem os resíduos de ácido siálico das macromoléculas da superfície deixando expostas moléculas de galactose.
- 2 As moléculas de galactose expostas da membrana da hemácia induzem sua fagocitose.
- 3 As hemácias fagocitadas por macrófagos são destruídas dentro de fagossomos.
- 4 A hemoglobina é catabolizada em suas porções heme e globina.
- 5 O componente globina é dissociado em seus aminoácidos constituintes, que se tornam parte do conjunto de aminoácidos circulantes do sangue.
- 6 A **transferrina** leva as moléculas de ferro para a medula óssea onde são usadas para a formação de novos glóbulos vermelhos.
- 7 O heme é convertido em **bilirrubina** e excretado pelo fígado na **bile**.
- 8 Os macrófagos também fagocitam plaquetas e neutrófilos danificados ou mortos.

Durante o segundo trimestre da gestação, o baço participa ativamente da **hematopoese**; entretanto, após o nascimento a

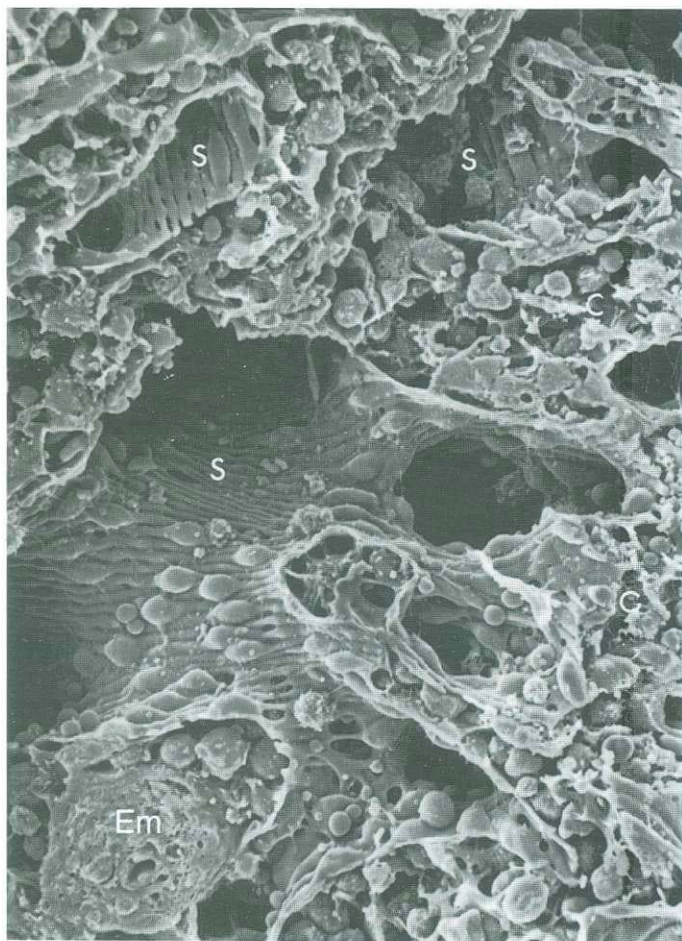


Fig. 12.15 Micrografia eletrônica de varredura das células do revestimento endotelial dos sinusóides delimitado por cordões esplênicos (500X). C, cordões esplênicos; S, seios venosos; Em, arteríola embainhada. (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: *Text-Atlas of Histology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

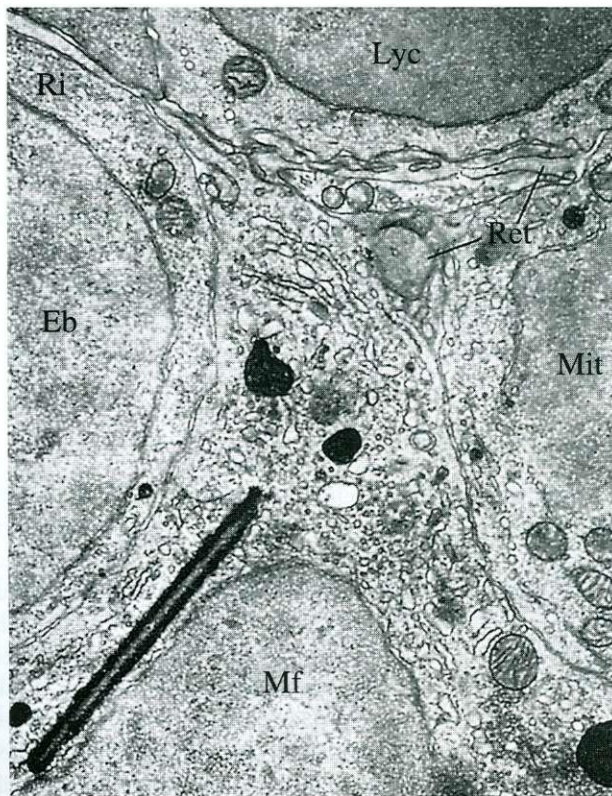


Fig. 12.16 Micrografia eletrônica de macrófagos contendo material fagocitado inclusive um corpo cristalóide. Mf, macrófago; Mit, célula sofrendo mitose; Lyc, linfócito; Eb, eritroblasto; Ret, fibras reticulares nos espaços intersticiais; Ri, ribossomos. (De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

formação das células do sangue se dá somente na medula óssea. Quando se torna necessário, o baço pode reiniciar sua função hematopoética.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como o baço é um órgão frágil (frágil), um grande trauma do quadrante abdominal superior esquerdo pode causar a rotura do baço. Em casos graves, o baço pode ser removido cirurgicamente, sem comprometer a vida da pessoa. Os glóbulos vermelhos envelhecidos passam então a ser fagocitados por macrófagos do fígado e da medula óssea.

Tecido Linfático Associado à Mucosa

O **tecido linfático associado à mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*)** é constituído por infiltrações não encapsuladas de linfócitos e de nódulos linfáticos da mucosa dos tratos gastrointestinal, respiratório e urinário. Os melhores exemplos destes acúmulos são os associados à mucosa do intestino: **tecido linfático associado ao intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*)**, o **tecido linfático associado aos brônquios (BALT, *bronchus-associated lymphatic tissue*)**, e as **tonsilas**.

Tecido Linfático Associado ao Intestino

O acúmulo mais proeminente de GALT está localizado no íleo e é denominado **placas de Peyer**.

O **GALT** é composto por folículos linfáticos situados ao longo do trato gastrointestinal. Os folículos linfáticos estão, em sua maioria, isolados um do outro; entretanto, no íleo, eles formam agregados linfóides denominados **placas de Peyer** (Fig. 12.17). Os folículos linfáticos das placas de Peyer são constituídos por células B envolvidas por uma região mais frouxa de células T e numerosas APCs.

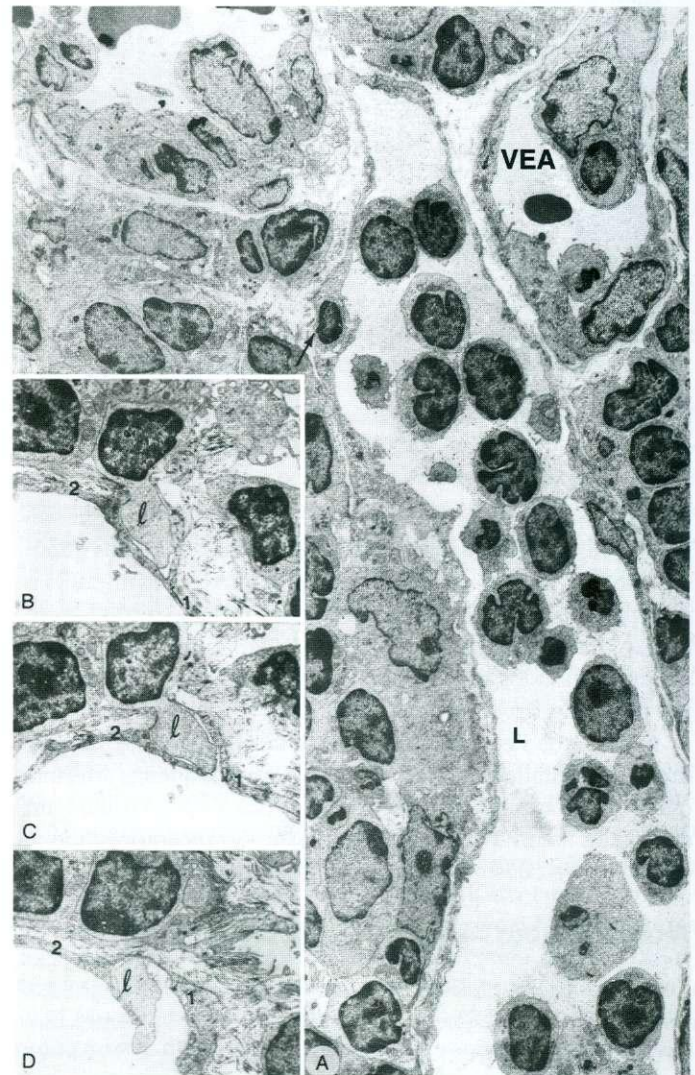


Fig. 12.17 A, Micrografia eletrônica de transmissão (TEM) de uma placa de Peyer mostrando um vaso linfático (L) da área interfolicular cheio de linfócitos e possuidor de um canal intra-endotelial, que inclui linfócitos (seta) na parede endotelial (VEA, vênula pós-capilar de endotélio alto) [3.000×]. B-D, Micrografias TEM de cortes ultrafinos seriados documentando os vários estágios da migração de um linfócito através de um canal intra-endotelial composto por uma e duas células endoteliais (9.000×). (De Azzali G, Arcari MA: Ultrastructural and three-dimensional aspects of the lymphatic vessels of the absorbing peripheral lymphatic apparatus in Peyer's patches of the rabbit. Anat Rec 258:76; 2000. Reproduzido por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

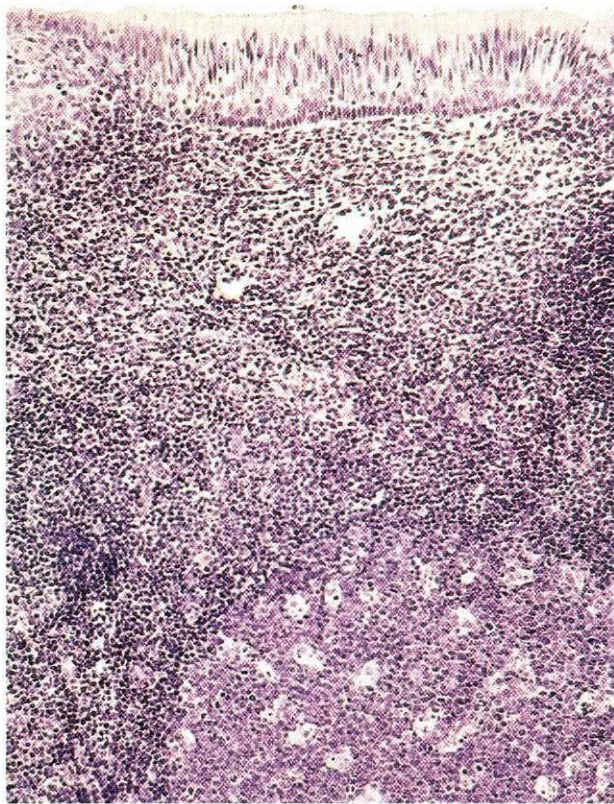


Fig. 12.18 Fotomicrografia de um nódulo linfático da tonsila faríngea (132×)

Apesar de o íleo ser revestido por um epitélio colunar simples, as regiões imediatamente adjacentes aos folículos linfáticos são revestidas por células semelhantes a pavimentosas, denominadas **células M (células com micropregas)**. Acredita-se que as células M capturam antígenos e os transferem (sem processá-los para epitopos) para macrófagos localizados nas placas de Peyer (ver Cap. 17).

As placas de Peyer não têm vasos linfáticos aferentes, mas têm drenagem linfática eferente. Eles recebem pequenas arteríolas que formam um leito capilar drenado por VEAs. Os linfócitos destinados a entrar nas placas de Peyer têm receptores que indicam que seu destino específico são as VEAs do GALT.

Tecido Linfático Associado aos Brônquios

O **BALT** é semelhante às placas de Peyer, exceto por sua localização na parede dos brônquios, especialmente nas regiões em que brônquios e bronquíolos se bifurcam. Assim como no GALT, o revestimento epitelial destes nódulos linfáticos muda de colunar pseudoestratificado ciliado com células caliciformes para **células M**.

Vasos linfáticos aferentes estão ausentes, apesar de ter sido demonstrada a existência de uma drenagem linfática. A rica vascularização do BALT sugere um possível papel sistêmico e localizado no processo imunológico. A maioria das células é de

linfócitos B, apesar de APCs e células T também estarem presentes. Os linfócitos destinados a penetrar nos BALT têm receptores específicos para as VEAs desse tecido linfático.

Tonsilas

As **tonsilas** (palatinas, faríngea e linguais) são agregados de nódulos linfáticos, parcialmente encapsulados, que protegem a entrada da faringe oral. Em função de sua localização, as tonsilas estão interpostas no caminho de antígenos aéreos e ingeridos. Elas reagem contra estes antígenos formando linfócitos e montando uma resposta imunológica.

Tonsilas Palatinas

As **tonsilas palatinas**, bilaterais, estão localizadas no limite da cavidade oral com a faringe oral, entre as pregas glossopalatina e palatofaríngea. O aspecto profundo de cada tonsila palatina está separado do tecido conjuntivo circundante por uma **cápsula** fibrosa densa. O aspecto superficial das tonsilas está coberto por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, que se invagina no parênquima da tonsila formando de 10 a 12 **criptas** profundas. Com frequência, estas criptas contêm resíduos de alimentos, células epiteliais descamadas, leucócitos mortos, bactérias e outras substâncias antigênicas.

O parênquima da tonsila é constituído por numerosos nódulos linfáticos, muitos dos quais possuem centros germinativos, indicando formação de células B.

Tonsila Faríngea

A **tonsila faríngea**, ímpar, fica no teto da **nasofaringe**. Ela é semelhante à tonsila palatina, mas sua cápsula, incompleta, é mais delgada. Em vez de criptas, a tonsila faríngea possui **pregas** rasas, longitudinais. Dutos e glândulas seromucosas abrem-se na base das pregas. A superfície desta tonsila é coberta por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado, no meio do qual há áreas de epitélio pavimentoso estratificado (Fig. 12.18).

O parênquima da tonsila faríngea é constituído por nódulos linfáticos, alguns dos quais com centros germinativos. Quando este tipo de tonsila torna-se inflamado, ela passa a ser denominada **adenóide**.

Tonsilas Linguais

As **tonsilas linguais** ficam na superfície dorsal do terço posterior da língua. Elas são várias e seu aspecto superficial está coberto por epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. O aspecto profundo das tonsilas linguais tem cápsulas muito delicadas, que as separam do tecido conjuntivo subjacente. Cada tonsila tem uma única cripta, cuja base recebe os dutos de pequenas glândulas salivares mucosas.

O parênquima das tonsilas linguais é composto por nódulos linfáticos, que frequentemente têm centros germinativos.

Sistema Endócrino

O **sistema endócrino** controla a atividade metabólica de vários órgãos e tecidos do corpo ajudando, desta maneira, a **homeostasia**. O sistema nervoso autônomo regula vários órgãos e tecidos através de impulsos que, através da liberação de substâncias neurotransmissoras, produzem respostas rápidas dos tecidos afetados. Já o sistema endócrino produz um efeito lento e difuso através de substâncias químicas denominadas **hormônios**, que são liberados no sangue e influenciam **células-alvo** situadas em locais distantes. Apesar de os sistemas nervoso e endócrino funcionarem de modo **diferente**, os dois sistemas interagem modulando e coordenando a atividade metabólica do organismo.

O **sistema endócrino** é constituído por **glândulas desprovidas de dutos**, por grupos distintos de células em certos órgãos do corpo, e por **células endócrinas** individuais, situadas dentro do revestimento epitelial do trato digestivo e do sistema respiratório. (Estes últimos são discutidos nos Caps. 17 e 15, respectivamente.) As **glândulas endócrinas**, o assunto deste capítulo, têm uma **vascularização** rica e abundante de modo que seus produtos de secreção podem ser liberados em delgados espaços de tecido conjuntivo que separam as células dos leitos capilares, dos quais eles passam para o sangue. As glândulas endócrinas incluem **pineal, hipófise, tireóide, paratireóides e adrenais**. Diferentemente das glândulas endócrinas, que não possuem dutos excretórios, as várias glândulas exócrinas (discutidas em outros capítulos) lançam sua secreção em um sistema de dutos e os efeitos desta são somente locais.

HORMÔNIOS

Hormônios são mensageiros químicos produzidos pelas glândulas endócrinas e enviados para células ou órgãos-alvo através do sangue.

A natureza química de um hormônio determina seu mecanismo de ação. A maioria dos hormônios induz vários efeitos nas células-alvo (p.ex., efeitos de curta e de longa duração). Com base em sua composição, os hormônios são classificados em três tipos:

- 1 **Proteínas e polipeptídios** — principalmente hidrossolúveis (p.ex., **insulina, glucagon e hormônio folículo estimulante [FSH, follicle-stimulating hormone]**).
- 2 **Derivados de aminoácidos** — principalmente hidrossolúveis (p.ex., **tiroxina e adrenalina**).
- 3 **Derivados de esteróides e de ácidos graxos** — principalmente lipossolúveis (p.ex., **progesterona, estradiol e testosterona**).

Tendo sido liberado no sangue e chegado próximo de suas células-alvo, primeiro o hormônio liga-se a receptores específicos na (ou dentro da) célula-alvo. Os receptores para alguns hormônios (principalmente hormônios protéicos e polipeptídicos) estão localizados no plasmalema (**receptores da superfície celular**) da célula-alvo, enquanto outros receptores estão localizados no citoplasma e ligam-se somente a hormônios que se difundiram através do plasmalema. A **ligação** de um hormônio a um receptor transmite uma mensagem à célula-alvo dando início à **transdução do sinal**, ou **tradução** do sinal, levando a uma reação bioquímica.

Os hormônios da tireóide e esteróides ligam-se a receptores citoplasmáticos. O complexo **hormônio-receptor** resultante é translocado para o núcleo, onde se liga diretamente ao ácido desoxirribonucleico (DNA) próximo a um local promotor, assim estimulando a transcrição de genes. Entretanto, pelo menos alguns hormônios esteróides podem ligar-se a receptores localizados na membrana plasmática da célula-alvo e, portanto, as ações do hormônio podem ser mediadas diretamente sem transcrição de genes ou síntese de proteína. Sozinhos, nem o hormônio nem os receptores são capazes de iniciar uma resposta da célula-alvo.

Os hormônios que se ligam a receptores da superfície celular, localizados no plasmalema, usam vários mecanismos diferentes para induzir uma resposta da célula-alvo. Acredita-se que, em cada caso, o complexo hormônio-receptor induz uma proteína quinase a fosforilar algumas proteínas reguladoras gerando, desta maneira, uma resposta biológica ao hormônio. Por exemplo, alguns complexos hormônio-receptor estimulam a adenilato ciclase a sintetizar adenosina monofosfato cíclica (cAMP), que estimula a proteína quinase A do citossol. Neste

caso, o cAMP age como um **segundo mensageiro**. Vários segundos mensageiros adicionais foram identificados, inclusive (1) **guanosina 3',5' monofosfato cíclica (cGMP)**, (2) **metabólitos de fosfatidilinositol**, (3) **íons cálcio**, e (4) **íons sódio** (em neurônios).

Alguns complexos hormônio-receptor estão associados a proteínas ligantes de guanosina trifosfato (**proteínas G**), que acoplam o receptor das células-alvo às respostas induzidas pelo hormônio. Os receptores para adrenalina, hormônio tireotrófico (TSH, *thyroid stimulating hormone*) e serotonina, por exemplo, usam proteínas **G** para ativar um segundo mensageiro, que induz uma resposta metabólica. Outros hormônios, tais como insulina e o hormônio do crescimento, usam **receptores catalíticos** que ativam proteínas quinases para fosforilar as proteínas-alvo.

Depois de o hormônio ter ativado a célula-alvo, é gerado um sinal inibidor que retorna, direta ou indiretamente, para a glândula endócrina (**mecanismo de retroalimentação**) para interromper a secreção do hormônio. O mecanismo de retroalimentação também atua de outro modo: quando o nível do hormônio é inadequado para induzir uma resposta metabólica suficiente do alvo, é liberado um sinal de retroalimentação positivo, que se dirige para a glândula endócrina e induz um aumento da secreção de hormônio. Portanto, a regulação das glândulas endócrinas mantém a homeostasia.

No sangue, há um excesso de muitos dos hormônios circulantes. Usualmente, eles estão ligados a proteínas plasmáticas, o que os torna biologicamente inativos, mas eles podem ser rapidamente liberados de seu estado ligado e se tornar ativos. Os hormônios tornam-se permanentemente inativados no tecido-alvo; além disso, eles podem ser degradados e destruídos no fígado e nos rins.

HIPÓFISE (PITUITÁRIA)

A hipófise é uma glândula composta por uma parte derivada do ectoderma oral e outra do ectoderma neural, produz hormônios que regulam o crescimento, o metabolismo e a reprodução.

A **hipófise**, ou **pituitária**, é uma glândula endócrina que produz vários hormônios responsáveis pela regulação do crescimento, reprodução e metabolismo. Ela tem duas subdivisões com origens embriológicas diferentes: (1) a **adeno-hipófise** origina-se de uma evaginação (**bolsa de Rathke**) do ectoderma oral, que reveste a cavidade oral primitiva (estomodeu), e (2) a **neuro-hipófise**, que se origina do ectoderma neural como uma invaginação do diencefalo. Subseqüentemente, a adeno-hipófise e a neuro-hipófise unem-se e são envolvidas por uma cápsula formando uma glândula. Entretanto, como cada subdivisão tem uma origem embrionária claramente diferente, são diferentes os constituintes celulares e as funções de cada uma.

A hipófise fica abaixo do hipotálamo, ao qual está ligada por uma projeção inferior proveniente do diencefalo. Ela se assenta na fossa hipofisária, uma depressão óssea da sela túrcica do osso esfenóide, revestida pela dura mater denominada **diafragma da sela**. Esta glândula mede aproximadamente 1 cm X 1 a

1,5 cm; tem 0,5 cm de espessura e pesa cerca de 0,5 g no homem e um pouco mais na mulher.

A hipófise está ligada ao encéfalo através de vias nervosas; além disso, ela tem uma vascularização abundante proveniente de vasos que irrigam o encéfalo, indicando a intercoordenação destes dois sistemas para a manutenção de um equilíbrio fisiológico. Realmente, a secreção de quase todos os hormônios produzidos pela hipófise é controlada por sinais hormonais ou nervosos vindos do hipotálamo. Além de controlar a hipófise, o hipotálamo também recebe informações de várias áreas do sistema nervoso central (i.e., informação a respeito dos níveis plasmáticos circulantes de eletrólitos e hormônios) e controla o sistema nervoso autônomo; por isso, ele constitui o centro encefálico para a manutenção da homeostasia.

Em cada subdivisão da hipófise há várias regiões contendo células especializadas que liberam diferentes hormônios. As subdivisões da hipófise e os nomes das regiões são os seguintes (Figs. 13.1 e 13.2):

1. Adeno-hipófise (hipófise anterior)
 - a. Pars distalis (parte anterior)
 - b. Pars intermedia
 - c. Pars tuberalis
2. Neuro-hipófise (hipófise posterior)
 - a. Eminência mediana
 - b. Infundíbulo
 - c. Pars nervosa

Entre os lobos anterior e posterior da hipófise situam-se restos da bolsa de Rathke (células epiteliais) envolvendo um colóide amorfo. A pars tuberalis forma um manguito em torno da haste do infundíbulo.

Irrigação Sanguínea e Controle da Secreção

O sistema venoso porta hipofisário leva hormônios neurosecretores vindos do plexo capilar primário, situado na eminência mediana, para o plexo secundário, situado na pars distalis.

O suprimento arterial da hipófise é fornecido por dois pares de vasos originários da carótida interna (ver Fig. 13.2). As **artérias hipofisárias superiores** irrigam a pars tuberalis e o infundíbulo. Elas também formam uma extensa rede capilar, o **plexo capilar primário**, na eminência mediana. As **artérias hipofisárias inferiores** suprem primariamente o lobo posterior, apesar de também enviarem alguns ramos para o lobo anterior.

As **veias porta hipofisárias** drenam o **plexo capilar primário** da eminência mediana, que lança o sangue no **plexo capilar secundário**, localizado na pars distalis (ver Fig. 13.2). Os capilares de ambos os plexos são fenestrados. O **hormônio neurosecretor hipotalâmico**, produzido no hipotálamo e armazenado na eminência mediana, vai para o plexo capilar primário e é drenado pelas veias porta hipofisárias, que passam pelo infundíbulo e ligam-se ao plexo capilar secundário do lobo anterior. Aí, os hormônios neurosecretores saem dos vasos e estimulam ou inibem as células do parênquima. Desta maneira, o sistema porta hipofisário constitui o siste-

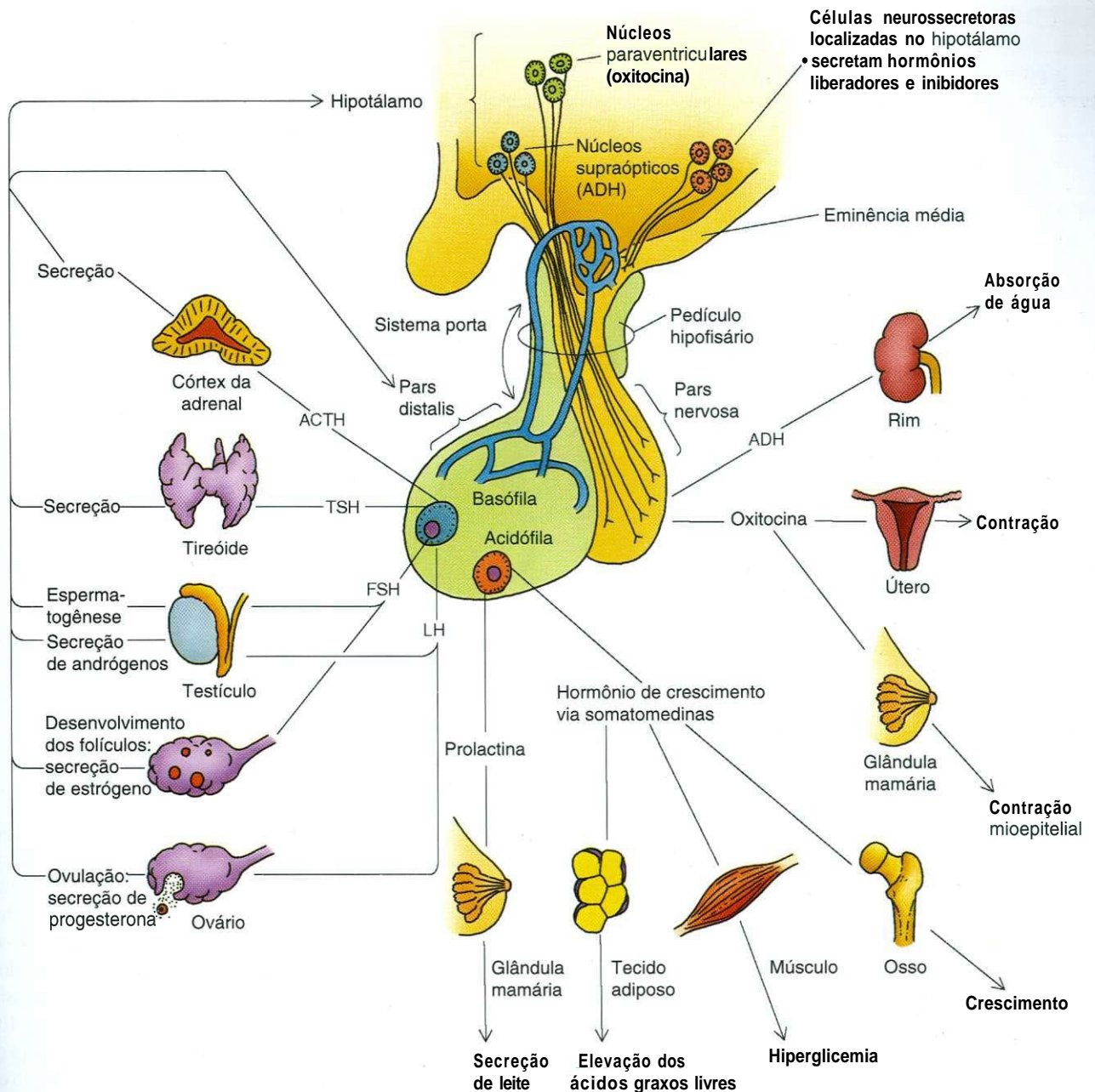


Fig. 13.1 Desenho esquemático da hipófise e seus órgãos-alvo. ADH, hormônio antidiurético; FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio tireotrófico.

ma vascular usado para a regulação dos hormônios da pars distalis pelo hipotálamo.

Axônios de neurônios originários de várias partes do hipotálamo terminam em torno destes plexos capilares. As terminações destes axônios diferem das de outros axônios do corpo, pois, em vez de mandarem um sinal para outra célula, elas liberam **hormônios (fatores), liberadores** ou **inibidores**, diretamente no plexo capilar primário. Estes hormônios são captados pelo sistema porta hipofisário e levados para o plexo capilar secundário da pars distalis, onde regulam a secreção dos vários hormônios da hipófise anterior. Os principais hormônios (fatores) liberadores e inibidores são os seguintes:

- 1 O **hormônio liberador do hormônio estimulador da tireóide (TRH, thyrotropin-releasing hormone)** estimula a liberação de **TSH (thyroid stimulating hormone)**.
- 2 O **hormônio liberador de corticotrofina (CRH, corticotropin-releasing hormone)** estimula a liberação da **adrenocorticotrofina**.
- 3 O **hormônio liberador de somatotrofina (SRH, somatotropin-releasing hormone)** ou **hormônio do crescimento (GH, growth hormone)**.
- 4 O **hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, gonadotropin-releasing hormone)** estimula a liberação do hormônio luteinizante (**LH**) e **FSH**.

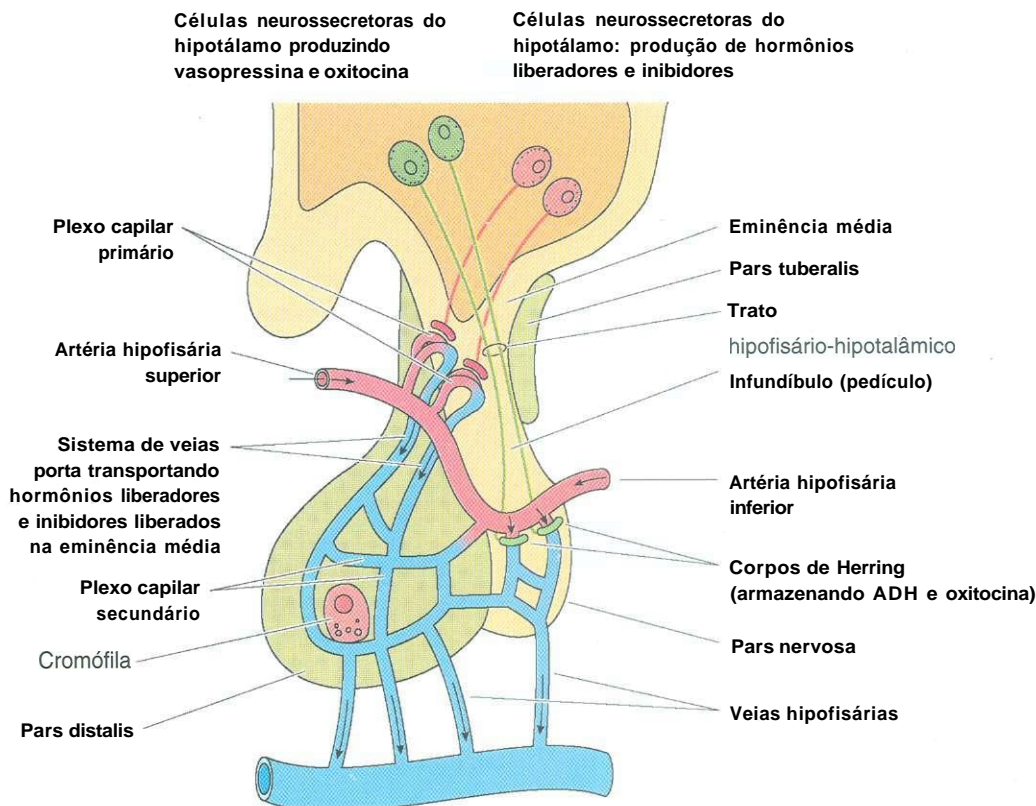


Fig. 13.2 Desenho esquemático da hipófise e seu sistema circulatório.

5 Hormônio liberador de prolactina (PRH, *prolactin-releasing hormone*) estimula a liberação de prolactina.

6 Fator inibidor de prolactina (PIF, *prolactin inhibitory factor*) inibe a secreção de prolactina.

Os efeitos fisiológicos dos hormônios hipofisários estão resumidos no Quadro 13.1.

Adeno-Hipófise

A hipófise anterior, **adeno-hipófise**, origina-se da bolsa de Rathke, um divertículo do ectoderma oral. A adeno-hipófise é constituída pela pars distalis, pars intermedia e pars tuberalis.

Pars Distalis

As células do parênquima da pars distalis são constituídas pelas células cromófilas e células cromófobas.

A **pars distalis**, ou lobo anterior da hipófise, está coberta por uma cápsula fibrosa e é constituída por cordões de células parenquimatosas envolvidas por fibras reticulares; estas fibras também envolvem os grandes capilares sinusóides do plexo capilar secundário. Um tecido conjuntivo escasso está situado primariamente em torno das artérias hipofisárias e das veias porta. O revestimento endotelial dos sinusóides é fenestrado, o que facilita a difusão dos fatores de liberação para as células

do parênquima e constitui os locais de entrada para as secreções liberadas. As células parenquimatosas da pars distalis que são dotadas de afinidade por corantes são denominadas **cromófilas**; as células parenquimatosas sem afinidade por corantes são denominadas **cromófobas**. As cromófilas são subdivididas em **acidófilas** (que se coram com corantes ácidos) e **basófilas** (que se coram com corantes básicos), que constituem as principais células secretoras da pars distalis (Fig. 13.3). Entretanto, estas designações referem-se à afinidade para com os corantes dos grânulos de secreção das células, e não do citoplasma das células parenquimatosas.

Cromófilas

Os grânulos de secreção das células cromófilas têm afinidade por corantes histológicos: os que se coram em **laranja-vermelho** com corantes ácidos e os que se coram em azul com corantes básicos.

CÉLULAS ACIDÓFILAS

As células acidófilas, cujos grânulos se coram em **laranja-vermelho** com a eosina, são de duas variedades: **somatotróficas** e **mamotróficas** (Fig. 13.4).

As células mais abundantes da pars distalis são as **acidófilas**, cujos grânulos são suficientemente grandes para serem vistos ao microscópio óptico, e se coram de **laranja a vermelho** com a eosina (ver Fig. 13.4).

QUADRO 13.1 Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Hipofisários

HORMÔNIO	LIBERADOR/INIBIDOR	FUNÇÃO
Pars Distalis		
Somatotrofina (hormônio do crescimento)	<i>Liberador:</i> SRH <i>Inibidor:</i> Somatostatina	Efeito generalizado na maioria das células com aumento da taxa do metabolismo, estímulo das células hepáticas para liberar somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II), que aumentam a proliferação da cartilagem e auxiliam o crescimento dos ossos longos
Prolactina	<i>Liberador:</i> PRH <i>Inibidor:</i> PIF	Promove o desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gravidez; estimula a produção de leite após o parto (a secreção de prolactina é estimulada pela sucção)
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina)	<i>Liberador:</i> CRH	Estimula a síntese e a liberação de hormônios (Cortisol e corticosterona) pelo córtex da adrenal
Hormônio folículo estimulante (FSH)	<i>Liberador:</i> GnRH <i>Inibidor:</i> Inibina (no homem)	Estimula o crescimento do folículo ovariano secundário e a secreção de estrógeno; estimula as células de Sertoli dos túbulos seminíferos a produzirem a proteína ligante de andrógeno
Hormônio luteinizante (LH)	<i>Liberador:</i> GnRH	Auxilia o FSH a promover a ovulação , a formação do corpo lúteo e a secreção de progesterona e estrógeno, fazendo uma retroalimentação para o hipotálamo inibindo GnRH na mulher
Hormônio estimulante das células intersticiais (ICSH) no homem		Estimula as células de Leydig a secretarem e liberarem testosterona, que faz uma retroalimentação negativa para o hipotálamo inibindo GnRH no homem
Hormônio tireotrófico (TSH) (hormônio estimulante da tireóide)	<i>Liberador:</i> TRH <i>Inibidor:</i> Retroalimentação negativa suprime via SNC	Estimula a síntese e a liberação do hormônio da tireóide, que aumenta a taxa do metabolismo
Pars Nervosa		
Oxitocina		Estimula a contração do músculo do útero durante o orgasmo; causa contrações do útero grávido no parto (estímulo da cérvix [colo uterino] envia sinais para o hipotálamo secretar mais oxitocina); a sucção envia sinais para o hipotálamo, resultando em mais oxitocina, causando contração das células mioepiteliais das glândulas mamárias, auxiliando a ejeção de leite
Vasopressina (hormônio antidiurético [ADH])		Conserva a água do corpo aumentando a reabsorção de água pelos rins, que se acredita seja regulada pela pressão osmótica; causa contração do músculo liso das artérias aumentando a pressão do sangue; pode restaurar a pressão normal do sangue após hemorragia grave

SNC, sistema nervoso central; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; FSH, hormônio folículo estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas; PIF, fator inibidor da prolactina; PRH, hormônio liberador da prolactina; SRH, hormônio liberador da somatotrofina; TRH, hormônio liberador de tireotrofina.

As **células somatotróficas** têm um núcleo central, um complexo de Golgi moderado, pequenos mitocôndrios em bastonete, retículo endoplasmático granular (REG) e numerosos grânulos de secreção com 300 a 400 nm de diâmetro. Estas células secretam **somatotrofina (hormônio do crescimento)**; portanto, elas são estimuladas pelo SRH e inibidas pela **somatostatina**. A somatotrofina tem um efeito generalizado de aumentar a taxa do metabolismo celular. Este hormônio também induz as células do fígado a produzirem **somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina I e**

II), que estimulam o ritmo de mitoses dos condrócitos do disco epifisário promovendo, assim, o alongamento dos ossos longos e, portanto, o crescimento.

As **células mamotróficas** estão dispostas individualmente e não se apresentam formando acúmulos ou grupos. Estas células acidófilas, pequenas e **poligonais**, têm a população usual de organelas sem nada de notável; entretanto, durante a **lactação**, as organelas ficam maiores e o complexo de Golgi pode tornar-se do tamanho do núcleo. Estas células podem ser distinguidas por seus grânulos de secreção grandes, formados pela

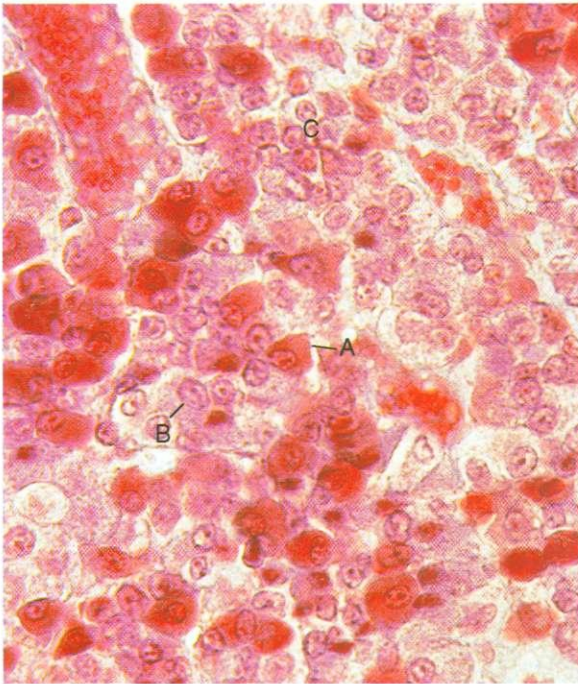


Fig. 13.3 Micrografia óptica de hipófise mostrando células cromófobas (C), acidófilas (A) e basófilas (B) (470X).

fusão de grânulos menores, que são liberados pela rede *trans* do Golgi. Estes grânulos fundidos, que podem ter 600 nm de diâmetro, contêm o hormônio **prolactina**, que promove o desenvolvimento da glândula **mamária** durante a gravidez, assim como a lactação após o nascimento.

Durante a gravidez, o estrógeno e a progesterona circulantes inibem a secreção de prolactina. No nascimento, os níveis de estrógeno e progesterona caem; assim, desaparece seu efeito inibitório. O número de células mamotróficas aumenta após o nascimento. Ao fim da amamentação, os grânulos são degradados e há uma regressão do número de células **mamotróficas**. A liberação de prolactina pelas células mamotróficas é estimulada pelo fator liberador (**PRH**) e pela oxitocina, especialmente quando está ocorrendo a amamentação, e é inibida pelo **PIF**.

CÉLULAS BASÓFILAS

As células basófilas, cujos grânulos se coram em azul com os corantes básicos, são de três variedades: corticotróficas, tireotróficas e gonadotróficas.

As basófilas coram-se em azul com corantes básicos (especialmente com o reativo ácido **periódico-Schiff**) e geralmente estão localizadas na periferia da pars distalis (ver Fig. 13.3).

Células corticotróficas, dispersas por toda a pars distalis, são células redondas a ovóides, com um núcleo excêntrico e relativamente poucas organelas. Seus grânulos de secreção têm 250 a 400 nm de diâmetro. As células corticotróficas secretam o **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)** e o **hormônio lipotrófico (LPH)**. Sua secreção é estimulada por **CRH**. O hormônio **ACTH** estimula as células do córtex da adrenal a liberarem seus produtos de secreção.

As **células tireotróficas** formam cordões de células parenquimatosas a uma certa distância dos sinusóides. Estas células podem ser distinguidas por seus pequenos grânulos de secreção (150 nm de diâmetro), que contêm **TSH**, também denominado **hormônio tireotrófico**. Sua secreção é estimulada pelo **TRH** e inibida pela presença de tiroxina (T_4) e por triiodotironina (T_3) (hormônios tireoidianos) no sangue.

As **células gonadotróficas** são células redondas com um complexo de Golgi bem desenvolvido e R E G e mitocôndrios abundantes. O diâmetro dos grânulos de secreção varia de 200 a 400 nm. As gonadotróficas, situadas perto dos sinusóides, secretam **FSH** e **LH**; algumas vezes o LH é denominado **hormônio estimulante de células intersticiais (ICSH, interstitial cell-stimulating hormone)**, pois estimula a produção de hormônios esteróides pelas células intersticiais do testículo. Ainda não foi esclarecido se há duas subpopulações de células

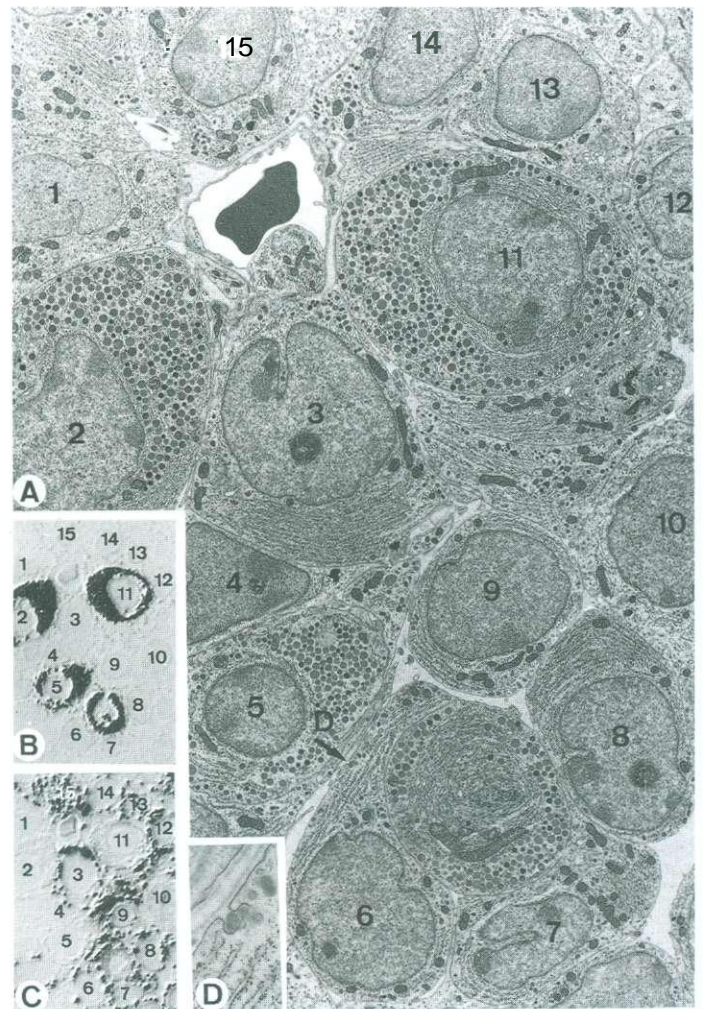


Fig. 13.4 Micrografia óptica e eletrônica da adeno-hipófise de camundongo (4.000X). Observar as células mamotróficas (3, 6-9, 12-15) e as células somatotróficas (2, 5, 11) e notar os grânulos secretadores destas células. (De Yamaji A, Sasaki, F, Iwama Y, Yamauchi S: Mamotropes and somatotropes in the adenohypophysis of androgenized female mice: Morphological and immunohistochemical studies by light microscopy correlated with routine electron microscopy. *Anat Rec* 233:103-110, 1992. Copyright © 1992. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

gonadotróficas, uma secretora de FSH e outra de LH, ou se ambos os hormônios são produzidos pela mesma célula em diferentes fases do ciclo secretor. A secreção é estimulada por GnRH (também denominado LHRH) e é inibida por vários hormônios produzidos pelos ovários e testículos.

Células Cromóforas

As células cromóforas têm muito pouco citoplasma; por isso, não se coram com facilidade.

Grupos de células pouco coradas da pars distalis são denominados **células cromóforas** (ver Fig. 13.3). Geralmente, estas células têm menos citoplasma que as cromófilas, e elas podem representar células-tronco inespecíficas, ou células cromófilas parcialmente desgranuladas, pois algumas destas retêm grânulos secretores. Como há evidência da natureza cíclica da função secretora das cromófilas, é mais provável que as cromóforas sejam cromófilas desgranuladas.

Células Foliculoestreladas

As **células foliculoestreladas**, não secretoras, constituem uma grande parte da população das células da pars distalis. Embora sua função não tenha sido esclarecida, elas têm prolongamentos citoplasmáticos longos que formam junções comunicantes com os de outras células foliculoestreladas. Não se sabe se elas dão sustentação física às células do parênquima da hipófise anterior, ou se formam uma rede de intercomunicação umas com as outras.

Pars Intermedia

A pars intermedia, situada entre a pars distalis e a pars nervosa, contém cistos, que são resquícios da bolsa de Rathke.

A **pars intermedia** caracteriza-se por possuir muitos cistos (cistos de Rathke) contendo colóide e revestidos por células cubóides. Eles são originários da bolsa de Rathke. A pars intermedia, ou, mais precisamente no adulto humano, a **zona intermedia**, algumas vezes contém cordões de células basófilas ao longo de redes de capilares. Estas células basófilas sintetizam o pró-hormônio **proopiomelanocortina (POMC)**, que passa por uma clivagem pós-tradução formando o **hormônio melanócito estimulante α -MSH** (α -melanocyte-stimulating hormone), corticotrofina, β -lipotrofina e β -endorfina. Entretanto, foi sugerido que o POMC é, na realidade, produzido pelas células corticotróficas do lobo anterior e que, no ser humano, o lobo (ou zona) intermédio é rudimentar. Apesar de o α -MSH estimular a produção de melanina nos animais inferiores, no ser humano ele pode estimular a liberação de prolactina e, por isso, é denominado **fator liberador de prolactina**.

Pars Tuberalis

A pars tuberalis envolve a haste hipofisária e é constituída por células basófilas de cubóides a colunares baixas.

A **pars tuberalis** envolve a haste hipofisária mas, com frequência, está ausente de seu aspecto posterior. Delgadas ca-

madras de tecido conjuntivo, semelhante à pia aracnóide, separam a pars tuberalis da haste infundibular. A pars tuberalis é altamente vascularizada por artérias e pelo sistema porta hipofisário, ao longo do qual dispõem-se cordões longitudinais de células epiteliais de cubóides a colunares baixas. O citoplasma destas células basófilas contém pequenos grânulos densos, gotículas de lipídios, gotículas de colóide entremeadas e glicogênio. Apesar de não serem conhecidos hormônios específicos que sejam secretados pela pars tuberalis, algumas células contêm grânulos de secreção que, possivelmente, contêm FSH e LH.

Neuro-hipófise

A hipófise posterior, ou **neuro-hipófise**, origina-se de uma invaginação do hipotálamo. A neuro-hipófise está dividida na eminência mediana, infundíbulo (continuação do hipotálamo) e pars nervosa (ver Fig. 13.1).

Trato

Hipotálamo-hipofisário

Axônios de células neurosecretores dos núcleos supra-óptico e paraventricular estendem-se até a hipófise posterior formando o trato hipotálamo-hipofisário.

Axônios amielínicos de células neurosecretores, cujos corpos celulares estão situados nos **núcleos supra-óptico e paraventricular** do hipotálamo, vão para a hipófise posterior terminando próximo dos capilares. Estes axônios formam o **trato hipotálamo-hipofisário** e constituem a maior parte da hipófise posterior. As células neurosecretores dos núcleos supra-óptico e paraventricular sintetizam dois hormônios: **vasopressina (hormônio antidiurético [ADH])** e **oxitocina**. Uma proteína carregadora, a **neurofisina**, também produzida pelas células destes núcleos, liga-se a cada um destes hormônios enquanto eles descem pelos axônios em direção da hipófise posterior, onde as terminações axonais os liberam no sangue.

Pars

Nervosa

A pars nervosa da hipófise posterior recebe terminações do trato hipotálamo-hipofisário.

Tecnicamente, a **pars nervosa** da hipófise posterior não é uma glândula endócrina. As terminações distais dos axônios do **trato hipotálamo-hipofisário** (Fig. 13.5) terminam na pars nervosa e armazenam as neurosecreções produzidas por seus corpos celulares, localizados no hipotálamo. Estes axônios são sustentados por células semelhantes às da glia denominadas **pitúfcitos**. Apesar de somente os corpos celulares dos pitúfcitos corarem-se suficientemente bem para serem evidenciados na microscopia óptica, a microscopia eletrônica mostra que uma população de axônios contém grânulos delimitados por membrana contendo **vasopressina**, enquanto outra população contém **oxitocina**. Ao microscópio óptico, a coloração com hematoxilina cromo-alume mostra dilatações preto-azuladas dos axônios; estas dilatações são denominadas **corpos de Herring**, que representam acúmulos de grânulos de neurosecreção (ver Fig. 13.5) não somente nas terminações mas também ao longo dos

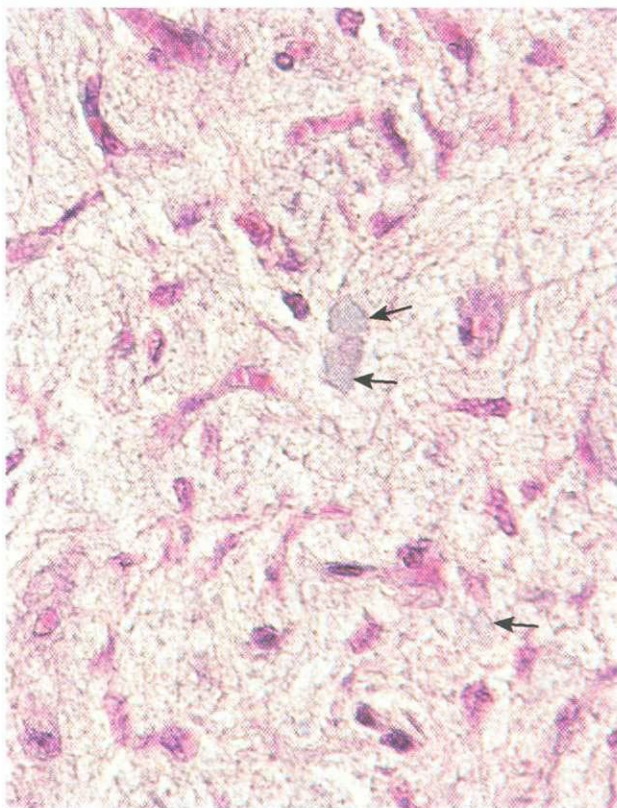


Fig. 13.5 Micrografia óptica da pars nervosa da hipófise mostrando pituícitos e corpos de Herring (*setas*) (132×).

axônios. Em resposta a um estímulo nervoso, o conteúdo destes grânulos é liberado no espaço perivascular perto dos capilares fenestrados do plexo capilar.

O alvo da vasopressina (ADH) são os dutos coletores dos rins onde ela modula a permeabilidade da membrana plasmática, diminuindo o volume da urina e aumentando sua concentração (ver Cap. 19). O alvo da oxitocina é o **miométrio** uterino onde é liberada nas fases finais da gravidez. Durante o trabalho de parto, acredita-se que a oxitocina desempenhe um papel no parto estimulando a contração da musculatura lisa do útero. Além disso, a oxitocina age na ejeção de leite pela glândula **mamária** estimulando a contração das células mioepiteliais que envolvem os alvéolos glandulares e os dutos da glândula **mamária** (ver Cap. 20).

Os **pituícitos** ocupam cerca de 25% do volume da pars nervosa. Eles são semelhantes às células neurogliais e ajudam a sustentar os axônios da pars nervosa formando uma bainha em torno deles assim como de suas dilatações. Os pituícitos contêm gotículas lipídicas, pigmento lipocromo e filamentos intermediários; eles têm numerosos prolongamentos **citoplasmáticos** que estabelecem contato e formam junções comunicantes uns com os outros. Ainda não foram elucidadas outras funções além das de sustentação dos elementos nervosos da pars nervosa. Entretanto, acredita-se que eles possam contribuir **com** uma função trófica para o funcionamento normal das terminações axonais neurosecretoras assim como da neuro-hipófise.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os **adenomas hipofisários** são tumores comuns da hipófise anterior. Seu crescimento e aumento podem suprimir a produção hormonal de outras células secretoras da pars distalis. Quando não tratados, estes adenomas podem fazer a erosão do osso e de outros tecidos nervosos circundantes.

O **diabete insipidus** pode ser causado por lesões do hipotálamo, ou da pars nervosa, que reduzem a produção de ADH pelas células neurosecretoras, cujas terminações axonais **estão** localizadas na neuro-hipófise. Esta condição leva a uma disfunção renal, que causa uma reabsorção inadequada de água pelos rins, resultando em poliúria (grande produção de urina) e desidratação.

TIREÓIDE

A **tireóide**, localizada na parte anterior do pescoço, secreta os hormônios **tiroxina**, **triodotironina** e **calcitonina**.

Os hormônios **T₄** e **T₃**, cuja secreção está sob o controle do **TSH** secretado pela adeno-hipófise, estimulam a taxa do metabolismo. Outro hormônio, a **calcitonina**, ajuda a diminuir os níveis de cálcio do sangue e facilita o armazenamento do cálcio pelos ossos (Quadro 13.2).

A tireóide fica abaixo da laringe, anterior à junção das cartilagens tireóide e cricóide (Fig. 13.6). Ela é composta por um **lobo direito** e por um **lobo esquerdo**, ligados na linha média pelo **istmo**. Em algumas pessoas, esta glândula tem um **lobo piramidal** adicional, que sobe pelo lado esquerdo saindo do istmo. O lobo piramidal é um resquício embriológico da via de descida do primórdio da tireóide. Este **primórdio**, que se forma na língua em formação, desce pelo duto tireoglossos.

A tireóide está envolvida por uma cápsula delicada de tecido conjuntivo denso não modelado, derivado da **fáscia** cervical profunda. Septos, que saem da cápsula, subdividem a glândula em lóbulos. As glândulas paratireóides ficam no aspecto posterior da tireóide, e são contidas dentro da cápsula.

Organização Celular

O **foliculo tireoidiano** é a unidade estrutural e funcional da tireóide.

Ao contrário da maioria das glândulas endócrinas, que armazenam suas substâncias secretoras nas células parenquimatosas, a tireóide armazena suas substâncias secretoras na luz de **folículos** (Fig. 13.7). Estas estruturas semelhantes a cistos, cujo diâmetro vai de 0,2 a 0,9 mm, são constituídas por um epitélio cubóide simples delimitando uma luz central cheia de colóide. Cada foliculo pode armazenar hormônio, contido no **colóide**, suficiente para várias semanas. Os hormônios **T₄** e **T₃** são armazenados no colóide, que está ligado a uma grande glicoproteína (660.000 D) secretora denominada **tireoglobulina**. Quando os hormônios estão prestes a ser liberados, a

QUADRO 13.2 Hormônios e Funções da Tireóide, Paratireóide e Pineal

HORMÔNIO	CÉLULA FONTE	HORMÔNIO REGULADOR	FUNÇÃO
Tireóide			
Tiroxina (T4) e triiodotironina (T3)	Células foliculares	Hormônio tireotrófico (TSH)	Facilitar a transcrição nuclear de genes responsáveis pela síntese protéica; aumentar o metabolismo celular, taxa de crescimento; facilitar processos mentais; aumentar atividades das glândulas endócrinas; estimular o metabolismo dos carboidratos e gorduras; diminuir o colesterol, fosfolipídios e triglicerídios; aumentar os ácidos graxos; diminuir o peso corporal; aumentar a frequência cardíaca, respiratória, ação muscular
Calcitonina (tireocalcitonina)	Células parafoliculares	Mecanismo de retroalimentação com o hormônio paratireoidiano	Abaixa a concentração plasmática do cálcio suprimindo a reabsorção óssea
Paratireóide			
Paratormônio (PTH)	Células principais	Mecanismo de retroalimentação com a calcitonina	Aumenta a concentração de cálcio nos fluidos corporais
Adrenal			
<i>Córtex da Adrenal</i> Mineralocorticóides: aldosterona e desoxicorticosterona	Células da zona glomerulosa	Angiotensina II e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Controlam o volume dos fluidos corporais e a concentração de eletrólitos agindo sobre os túbulos distais dos rins causando a excreção de potássio e reabsorção de sódio
Glicocorticóides: Cortisol e corticosterona	Células da zona fasciculada (espongiócitos)	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Regulam o metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas; diminuem a síntese protéica aumentando os aminoácidos do sangue; estimulam a gliconeogênese ativando a conversão de aminoácidos em glicose pelo fígado; liberam ácidos graxos e glicerol; atuam como agentes antiinflamatórios; reduzem a permeabilidade capilar; suprimem a resposta imune
Andrógenos: desidroepiandrosterona e androstenediona	Células da zona reticulada	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Conferem características masculinizantes fracas
Medula da Adrenal			
Catecolaminas: adrenalina e noradrenalina	Células cromafins	Nervos simpáticos pré-ganglionares e esplâncnicos	<p><i>Adrenalina</i> Opera o mecanismo de "luta ou fuga" preparando o corpo para o medo ou estresse fortes; eleva a frequência e o débito cardíacos aumentando o fluxo sanguíneo para os órgãos e a liberação de glicose hepática para produção de energia</p> <p><i>Noradrenalina</i> Causa a elevação da pressão sanguínea por vasoconstrição</p>
Pineal			
Melatonina	Pinealócitos	Noradrenalina	Pode influenciar a atividade cíclica das gônadas

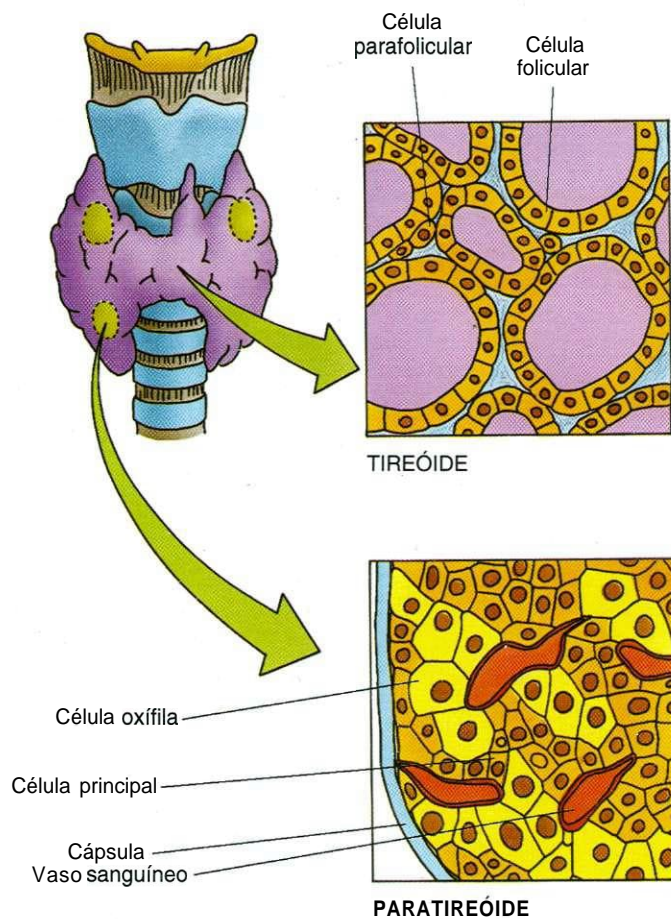


Fig. 13.6 Desenho esquemático da tireóide e da paratireóide.

tireoglobulina, à qual os hormônios estão ligados, é endocitada e os hormônios são cindidos por proteases lisossômicas.

Septos de tecido conjuntivo partem da cápsula e invadem o parênquima constituindo um caminho para os vasos sanguíneos e linfáticos e fibras nervosas. Delicados elementos de tecido conjuntivo, compostos principalmente por fibras reticulares e abrigando um rico plexo capilar, envolvem cada folículo, mas estão separados das células foliculares e parafoliculares por uma delgada lâmina basal. Ocasionalmente, células foliculares de folículos vizinhos podem entrar em contato umas com as outras rompendo a continuidade da lâmina basal.

Células Foliculares (Células Principais)

A forma das células foliculares (principais) varia de pavimentosa a colunar baixa.

As células foliculares, cuja forma varia de pavimentosa a colunar baixa, são mais altas quando estimuladas. Estas células têm um núcleo redondo a ovóide com dois nucléolos e citoplasma basófilo. Frequentemente, seu REG está distendido e mostra zonas sem ribossomos. Estas células também têm numerosos lisossomos com localização apical, mitocôndrios em forma de bastonetes, um complexo de Golgi supranuclear e numerosas vilosidades curtas que se projetam no colóide (Fig.



Fig. 13.7 Micrografia óptica da tireóide e da paratireóide (132X). Observar a tireóide na parte superior e a paratireóide na parte inferior da figura.

13.8). Acredita-se que as numerosas pequenas vesículas, dispersas por todo o citoplasma, contenham tireoglobulina, armazenada no complexo de Golgi e destinada a exocitose para a luz do folículo. O iodo é essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4); a iodetação de resíduos de tirosina ocorre nos folículos na interface colóide-folículo.

Quando há uma grande demanda de hormônio tireoidiano, as células foliculares lançam pseudópodos nos folículos, que envolvem e absorvem colóide. Quando a demanda pelo hor-

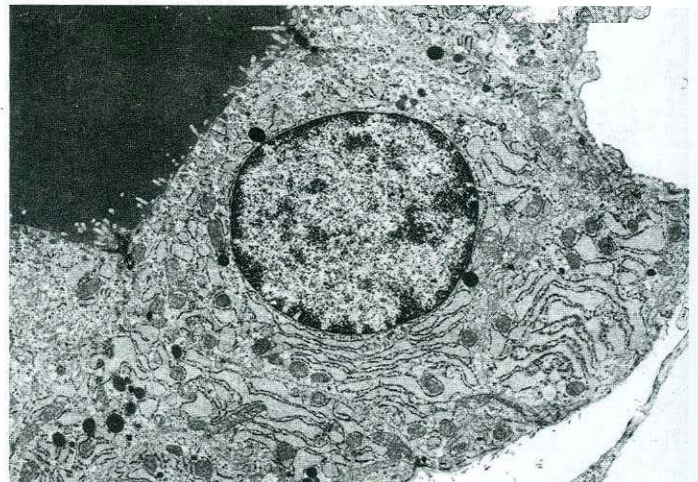


Fig. 13.8 Micrografia eletrônica de uma célula folicular da tireóide junto do colóide (a área preta no canto superior esquerdo) (10.700X). (De Mestdagh C, Many MC, Haalpern S, et al.: Correlated autoradiographic and ion-microscopic study of the role of iodine in the formation of "cold" follicles in young and old mice. Cell Tissue Res 260:449-457, 1990. © Springer-Verlag.)

mônio diminui, aumenta a quantidade de colóide na luz do folículo.

Células **Parafoliculares** Células Claras, Células C)

As células parafoliculares secretam calcitonina; elas são encontradas na periferia do folículo, isoladas ou formando pequenos grupos.

As **células parafoliculares**, pouco coradas, apresentam-se isoladas ou em grupos, entre as células foliculares, mas não chegam à luz do folículo. Apesar de estas células serem duas a três vezes maiores do que as células foliculares, elas constituem somente cerca de 0,1% do epitélio. À microscopia eletrônica, elas apresentam um núcleo redondo, R E G moderado, mitocôndrios alongados, um complexo de Golgi bem desenvolvido e grânulos secretores pequenos (0,1 a 0,4 μ m de diâmetro) e densos localizados no citoplasma basal. Estes grânulos secretores contêm **calcitonina (tireocalcitonina)**, um hormônio peptídico, que inibe a reabsorção de osso pelos osteoclastos, assim reduzindo o nível de cálcio do sangue. Quando o nível de cálcio circulante é alto, a liberação de calcitonina é estimulada (ver Cap. 7).

Síntese dos Hormônios Tireoidianos (T_3 e T_4)

A síntese do hormônio tireoidiano é regulada pelos níveis de iodeto e pela ligação de TSH aos receptores para TSH das células foliculares.

A síntese do hormônio tireoidiano é regulada pelos níveis de iodeto nas células foliculares assim como pela ligação de TSH aos receptores para TSH das células foliculares. A ocupação dos receptores para TSH desencadeia a produção de cAMP, o que promove a atividade da proteína quinase A e a síntese de T_3 e T_4 .

A Fig. 13.9 mostra, de um modo simplificado, a via de síntese e liberação dos hormônios tireoidianos. A tireoglobulina é sintetizada no R E G e posteriormente glicosilada tanto no R E G quanto

no aparelho de Golgi. A proteína modificada é empacotada na rede *trans* do Golgi. As vesículas contendo tireoglobulina são transportadas para o plasmalema apical onde seu conteúdo é liberado no colóide e armazenado na luz do folículo.

O iodo é reduzido a iodeto (I^-) no canal alimentar e é absorvido e transportado preferencialmente através do sangue para a tireóide. O iodeto é transportado ativamente pelos cotransportadores sódio/iodeto localizados no plasmalema basal das células foliculares, de modo que a concentração intracelular do iodeto é 20 a 40 vezes maior do que a do plasma. No citossol, o iodeto é oxidado pela enzima **peroxidase tireoidiana**, um processo que requer a presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O iodeto ativado vai para o colóide onde ocorre a iodação dos resíduos tirosina, na interface do colóide com o plasmalema apical das células foliculares da tireóide. Os resíduos tirosina da tireoglobulina são iodados, formando a **monoiodo tirosina (MIT)** e **diiodo tirosina (DIT)**. As triiodo e tetraiodo tirosinas formam-se então pelo acoplamento de uma MIT com uma DIT, ou por duas DITs, respectivamente. Cada molécula de tireoglobulina tem menos de quatro moléculas T_4 e menos de 0,3 resíduos T_3 . A tireoglobulina iodada é liberada pelas células foliculares e armazenada no colóide.

Liberação dos Hormônios Tireoidianos (T_3 e T_4)

O hormônio tireotrófico estimula as células foliculares da tireóide a liberarem T_3 e T_4 no sangue.

O TSH, liberado pelas células basófilas da hipófise anterior, liga-se aos receptores para TSH do plasmalema basal das células foliculares. A ligação do TSH facilita a formação de projeções da membrana plasmática apical resultando na endocitose de alíquotas do colóide. Vesículas citoplasmáticas contendo colóide fundem-se com endossomos iniciais (ou tardios).

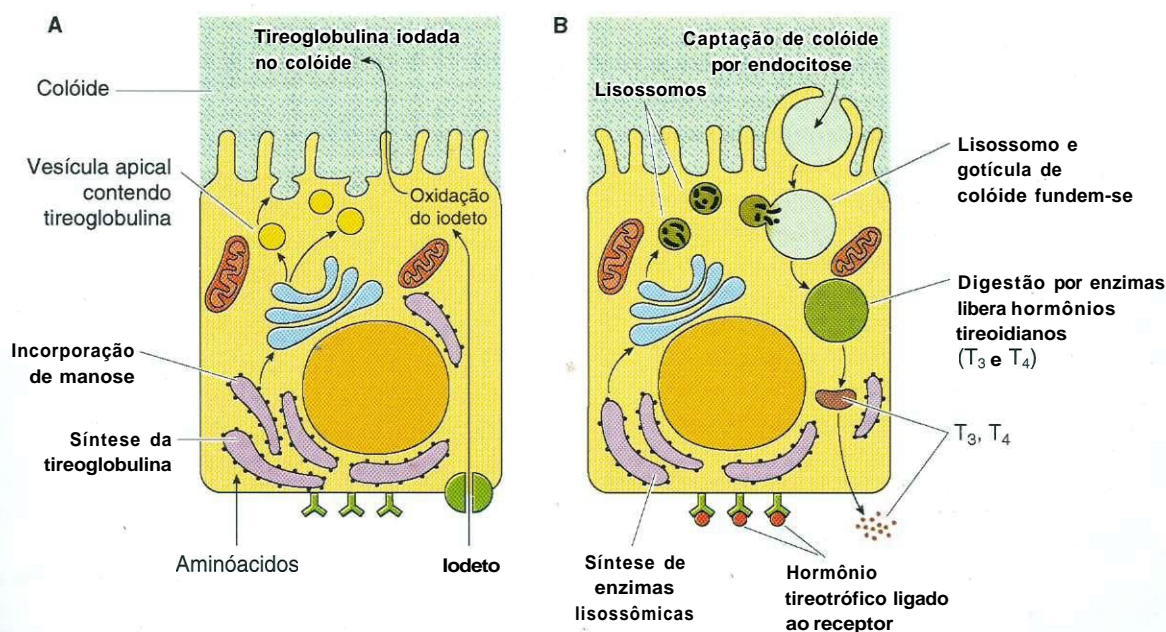


Fig. 13.9 Desenho esquemático da síntese e iodação da tireoglobulina (A) e liberação do hormônio da tireóide (B).

Nos endossomos, proteases cindem a tireoglobulina liberando os resíduos iodados, que são transferidos para o citossol como monoiodotirosina, diiodotirosina, T_3 e T_4 .

A enzima **iodotirosina desalogenase** remove o iodo da monoiodotirosina e da diiodotirosina, e ambos, iodo e o aminoácido tirosina passam a fazer parte das reservas respectivas do citossol para uso posterior.

T_3 e T_4 são liberados no plasmalema basal das células foliculares e vão para os espaços do tecido conjuntivo da tireóide de onde são distribuídos pelo sangue. T_4 constitui cerca de 90% do hormônio liberado, apesar de não ser tão eficiente quanto T_3 .

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **doença de Graves** caracteriza-se por **hiperplasia** das células foliculares aumentando em 2 a 3 vezes o tamanho da tireóide normal. A produção do hormônio tireoidiano também está grandemente aumentada, 5 a 15 vezes acima do normal (**hipertireoidismo**). Outros sintomas incluem **exoftalmia**, ou protrusão dos globos oculares. Apesar de a doença de Graves poder ter várias causas, o agente mais comum é a ligação do anticorpo contra a imunoglobulina G (IgG) auto-imune aos receptores para TSH, estimulando as células foliculares da tireóide.

A deficiência alimentar de iodo causa o aumento do tamanho da tireóide, uma condição denominada **bócio simples**. Geralmente este bócio não está associado ao hipertireoidismo ou ao hipotireoidismo. Esta condição pode ser tratada pela adição de iodo à dieta.

O **hipotireoidismo** caracteriza-se por fadiga, sonolência com sono de até 14 a 16 horas diárias, fraqueza muscular, frequência cardíaca baixa, diminuição do débito cardíaco e volume sanguíneo, lentidão mental, deficiência das funções corporais, **constipação** e perda do crescimento dos pêlos. Os pacientes com hipotireoidismo grave podem apresentar **mixedema**, que se caracteriza por bolsas sob os olhos e inchaço do rosto causado por edema elástico da pele, ou seja, a infiltração da matriz extracelular por um excesso de glicosaminoglicanos e **proteoglicanos**. O **cretinismo** é uma forma extrema de hipotireoidismo na vida fetal e durante a infância caracterizado por deficiência de crescimento e retardamento mental pela ausência congênita da tireóide.

Os nervos dos músculos da laringe (i.e., os nervos laríngeo externo e laríngeo recorrente) estão colocados sobre a tireóide e precisam ser isolados e protegidos durante uma **tireoidectomia**. A lesão de qualquer um destes dois nervos leva à rouquidão e, possivelmente, à perda da fala.

Efeitos Fisiológicos da Triiodotironina e da Tiroxina

Depois de ir para o sangue, T_3 e T_4 ligam-se a proteínas plasmáticas e são liberados lentamente para os tecidos onde entram em contato com as células. Depois de entrarem nas células, eles

se **ligam** a proteínas intracelulares e são usados lentamente durante vários dias a semanas. Como somente o hormônio livre tem a capacidade de entrar na célula e como T_3 liga-se menos fortemente, ele entra em maior quantidade no citoplasma da célula do que T_4 . Além disso, tanto T_3 como T_4 ligam-se às **proteínas receptoras nucleares para o hormônio tireoidiano**, mas T_3 liga-se com afinidade muito maior do que T_4 , o que também explica a maior atividade biológica de T_3 .

Estes hormônios estimulam a transcrição de muitos genes que codificam vários tipos de proteínas (ver Quadro 13.2), levando ao aumento generalizado do metabolismo celular, que pode chegar ao dobro da taxa de repouso. T_3 e T_4 também aumentam a velocidade de crescimento dos jovens, facilitam os processos mentais e estimulam a atividade das glândulas endócrinas.

De um modo geral, os hormônios tireoidianos estimulam o metabolismo dos carboidratos. Eles diminuem a síntese do colesterol, **fosfolipídios** e triglicerídios, mas aumentam a síntese de ácidos graxos e a captação de várias vitaminas. O aumento da produção do hormônio tireoidiano também diminui o peso corporal e aumenta o débito cardíaco, metabolismo, respiração, função dos músculos e o apetite. Quantidades excessivas de hormônio tireoidiano causam tremor muscular, cansaço e impotência no homem e sangramento menstrual freqüente e excessivo na mulher.

PARATIREÓIDES

A ausência das paratireóides é incompatível com a vida, porque o paratormônio (PTH) regula o nível de cálcio do sangue.

As **paratireóides**, geralmente quatro, estão localizadas na superfície posterior da tireóide; cada glândula está envolvida por sua própria cápsula, delicada, de tecido conjuntivo (ver Fig. 13.6). Estas glândulas funcionam produzindo **PTH**, que age sobre os ossos, rins e intestino mantendo uma concentração ótima de cálcio no sangue e no fluido intersticial dos tecidos.

Geralmente, uma paratireóide está localizada em cada pólo (superior e inferior) dos lobos direito e esquerdo da tireóide. Por causa de sua origem embrionária e de sua descida pelo pescoço juntamente com os primórdios do timo e da tireóide, as paratireóides podem ser encontradas em qualquer ponto ao longo de seu trajeto de descida, até mesmo no tórax, e também pode haver paratireóides **supranumerárias**.

As paratireóides originam-se da terceira e quarta bolsas faríngeas, durante a embriogênese. As paratireóides derivadas da terceira bolsa faríngea descem com o timo (também originário da terceira bolsa) para se tornar as **paratireóides inferiores**. As paratireóides, derivadas da quarta bolsa faríngea, descem somente uma pequena distância e tornam-se as **paratireóides superiores**. As paratireóides têm um desenvolvimento lento chegando ao tamanho adulto aos 20 anos de idade.

Organização Celular das Paratireóides

O parênquima das paratireóides é constituído por dois tipos celulares: as células principais e as células oxífilas.

Cada paratireóide constitui uma pequena estrutura ovóide com cerca de 5 mm de comprimento, 4 mm de largura e 2 mm de espessura e pesando de 25 a 50 mg. Projeções da cápsula de tecido conjuntivo penetram na glândula formando septos acompanhados por vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Os septos servem principalmente para sustentar o parênquima formado por cordões ou grupos de células epiteliais envolvidas por fibras reticulares, e uma rica rede de capilares. Nos adultos com mais idade, o estroma de tecido conjuntivo contém, com frequência, várias a muitas células adiposas, que podem ocupar até 60% da glândula. O parênquima das paratireóides é constituído por dois tipos celulares: **células principais** e **células oxífilas** (ver Fig. 13.7).

Células Principais

As células principais sintetizam o paratormônio.

As **células principais**, as células funcionais do parênquima das paratireóides mais abundantes, são levemente eosinófilas, com 5 a 8 μm de diâmetro, e contêm grânulos do pigmento lipofuscina dispersos por todo o citoplasma. Ao microscópio eletrônico observam-se grânulos densos, pequenos, com 200 a 400 nm de diâmetro, que se originam do complexo de Golgi e se dirigem para a periferia da célula, e representam grânulos de secreção contendo **PTH**. As eletromicrografias também revelam um complexo de Golgi justanuclear, os mitocôndrios são alongados e o **REG**, abundante. Ocasionalmente, desmossomos unem células principais adjacentes. Um cílio isolado pode projetar-se no espaço intercelular. Algumas células principais têm um complexo de Golgi menor, escassos grânulos de secreção e grande quantidade de glicogênio; acredita-se que estas células estejam em uma fase inativa.

O precursor, o **pré-paratormônio**, é sintetizado nos ribossomos do **REG** e rapidamente cindido ao ser transportado para a luz do **REG** formando o **proparatormônio** e um polipeptídeo. Ao chegar ao complexo de Golgi, o paratormônio é novamente cindido em **PTH** e um pequeno polipeptídeo. O hormônio é empacotado em grânulos de secreção e liberado por exocitose na superfície celular.

Células Oxífilas

Acredita-se que as células oxífilas sejam células principais em fase inativa.

O segundo tipo celular presente nas paratireóides é a **célula oxífila**. Sua função é desconhecida, apesar de se acreditar que as células oxífilas assim como uma terceira célula, descrita como **célula intermediária**, provavelmente representem fases inativas de um único tipo celular, do qual as células principais são a fase secretora.

As células oxífilas são menos numerosas, maiores (6 a 10 μm de diâmetro) e coram-se mais fortemente com a eosina do que as células principais. As células oxífilas aparecem em grupos ou isoladas. Seus mitocôndrios são menos abundantes do que os das células principais, têm um complexo de Golgi pequeno e pouco **REG**. Glicogênio também está presente no citossol e está rodeado por mitocôndrios.

Efeito Fisiológico do Paratormônio

PTH, produzido pelas células principais, ajuda a manter o fluido extracelular em nível apropriado assim como a concentração plasmática de íons cálcio (8,5 a 10,5 mg/dl). Este hormônio age sobre as células dos ossos, rins e, indiretamente, do intestino, levando a um aumento da concentração do íon cálcio nos fluidos corporais (ver Quadro 13.2). Quando a concentração do íon cálcio dos fluidos corporais cai abaixo do normal, as células principais aumentam a produção e liberação do **PTH** aumentando rapidamente a velocidade de secreção para 10 vezes acima da normal. Esta resposta rápida é especialmente importante por causa das muitas funções do cálcio na homeostasia, incluindo seu papel na estabilização dos gradientes iônicos através do plasmalema das células musculares e nervosas e de seu papel na liberação de neurotransmissores nas terminações dos axônios.

A interação **PTH-calcitonina** representa um mecanismo duplo para a regulação dos níveis de cálcio no sangue: o **PTH** age aumentando os níveis de cálcio, enquanto a calcitonina tem o efeito oposto.

Nos ossos, o **PTH** liga-se a receptores dos osteoblastos, mandando sinais para estas células aumentarem a secreção do **fator osteoclasto estimulante**. Este fator induz a ativação dos osteoclastos, aumentando, assim, a reabsorção do tecido ósseo e, por fim, a liberação de íons cálcio no sangue (ver Cap. 7). Nos rins, o **PTH** impede a perda de cálcio na urina. Finalmente, o **PTH** controla a velocidade de captação de cálcio no trato gastrointestinal ao regular, indiretamente, a produção de vitamina D pelos rins; a vitamina D é necessária para a captação intestinal de cálcio.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Uma condição denominada **hiperparatireoidismo primário**, que pode ser causado por um tumor em uma das paratireóides, caracteriza-se por altos níveis de cálcio no sangue, baixos níveis de fosfato no sangue, perda de mineral do tecido ósseo e, algumas vezes, por cálculos renais. O **hiperparatireoidismo secundário** pode ocorrer em pacientes com **raquitismo**, porque o cálcio não consegue ser absorvido do intestino por causa da deficiência de vitamina D; por isso, é baixa a concentração do íon cálcio no sangue.

O **hipoparatireoidismo** resulta da secreção deficiente de **PTH**, comumente causada por lesão das paratireóides, ou por sua remoção durante cirurgia da tireóide. Esta condição é marcada por níveis baixos de cálcio do sangue, retenção do cálcio ósseo, e aumento da reabsorção de fosfato nos rins. Os principais sintomas são dormência, formigamento, **espasmo carpopedal** (cãibra muscular) das mãos e pés, **tetania muscular** (tremores) dos músculos faciais e laríngeos, confusão mental e perda da memória. O único tratamento para a sobrevivência são grandes doses endovenosas de gliconato de cálcio, muita vitamina D e cálcio oral.

APRENAIS (SUPRA-RENAIS)

As adrenais produzem dois grupos diferentes de hormônios: esteróides e catecolaminas.

As **adrenais**, localizadas no pólo superior dos rins, estão contidas dentro de tecido adiposo. As adrenais, direita e esquerda, não são imagens especulares uma da outra; a adrenal direita tem forma piramidal e está colocada diretamente sobre o topo do rim direito, enquanto a adrenal esquerda tem mais uma forma de crescente e fica localizada ao longo da borda do rim esquerdo entre o hilo e o pólo superior.

Ambas as glândulas têm cerca de 1 cm de espessura, 2 cm de largura no ápice e até 5 cm na base; cada uma pesa de 7 a 10 g. O parênquima da glândula está dividido em duas regiões histológica e funcionalmente distintas: uma porção externa, amarelada, que constitui de 80 a 90% do órgão, denominada **córtex da adrenal**, e uma porção, interna, pequena e escura, denominada **medula da adrenal** (Fig. 13.10). Apesar de ambas as porções terem funções endócrinas, cada uma tem uma origem **embriológica** diferente e desempenha um papel diferente. O **córtex da adrenal** produz um grupo de hormônios denominados **corticosteróides**, sintetizados a partir do **colesterol**. A secreção destes hormônios, que incluem o Cortisol e a **corticosterona**, é regulada pelo ACTH, um hormônio secretado pela hipófise anterior. A **medula da adrenal** é funcionalmente relacionada ao e é regulada pelo sistema nervoso simpático; ela produz os hormônios **adrenalina** e **noradrenalina** (ver Quadro 13.2).

As adrenais são **retroperitoneais**, estão localizadas atrás do peritônio e envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo contendo grande quantidade de tecido adiposo. Cada glândula tem uma cápsula de tecido conjuntivo, espessa, que envia septos para o parênquima da glândula acompanhado por vasos sanguíneos e nervos.

Irrigação Sanguínea das Adrenais

Artérias, provenientes de três fontes distintas, dão às adrenais uma abundante irrigação sanguínea.

As adrenais são um dos órgãos do corpo mais bem irrigados (Fig. 13.11). Cada adrenal recebe três artérias separadas originárias de três fontes distintas:

- 1 As **artérias frênicas inferiores**, das quais se originam as **artérias adrenais superiores**.
- 2 A **aorta**, da qual se originam as **artérias adrenais médias**.
- 3 As **artérias renais**, das quais se originam as **artérias adrenais inferiores**.

Estes ramos passam sobre a cápsula, penetram nela e formam um **plexo subcapsular**.

Deste plexo originam-se as **artérias corticais curtas**, que formam uma rede de capilares sinusóides fenestrados (com **diafragmas**) no parênquima cortical. O diâmetro dos poros das paredes endoteliais fenestradas dos capilares aumenta de 100 nm, no córtex externo, para 250 nm no córtex profundo, onde

os capilares sinusóides **confluem** com um plexo venoso. Pequenas vênulas originárias desta área passam pela medula da adrenal e drenam para a veia da adrenal, saindo pelo hilo. A veia adrenal direita une-se à veia cava inferior enquanto a veia adrenal esquerda drena para a veia renal esquerda.

Artérias corticais longas cruzam o córtex sem se ramificar e vão para a medula onde formam redes de capilares. Assim, a medula recebe um suprimento **sanguíneo duplo**: (1) um suprimento arterial das artérias corticais longas e (2) numerosos vasos vindos dos leitos capilares corticais.

Córtex da Adrenal

O córtex da adrenal está subdividido em três zonas que produzem três classes de esteróides.

O **córtex da adrenal** contém células parenquimatosas que sintetizam e secretam vários hormônios esteróides sem armazená-los. O córtex, de origem mesodérmica, está dividido, **histologicamente**, em três zonas **concêntricas** denominadas, da cápsula para dentro, a **zona glomerulosa**, a **zona fasciculada** e a **zona reticulada** (Fig. 13.12; ver Fig. 13.10).

As três classes de hormônios **adrenocorticais** — **mineralocorticóides**, **glicocorticóides** e **andrógenos** — são todos sintetizados a partir do **colesterol**, o principal componente da **lipoproteína de baixa densidade**. O colesterol é captado do sangue e armazenado como um éster em gotículas **lipídicas** no citoplasma das células corticais. Quando estas células são estimuladas, o colesterol é liberado e usado para a síntese dos hormônios no **retículo endoplasmático liso (REL)** por enzimas localizadas ali e em mitocôndrios. Os produtos intermediários do hormônio que está sendo sintetizado são transferidos entre o REL e os mitocôndrios até a forma final do hormônio ser produzida.

Zona Glomerulosa

Quando estimuladas pela angiotensina II e pelo ACTH, as células do parênquima da zona glomerulosa sintetizam e liberam os hormônios aldosterona e desoxicorticosterona.

O **anel concêntrico externo** das células do parênquima capilar, localizadas abaixo da cápsula da adrenal, constitui a **zona glomerulosa**, que representa aproximadamente 13% do volume total da adrenal (ver Fig. 13.10). As pequenas células colunares que compõem esta zona estão dispostas em cordões e grupos. Seus núcleos pequenos, escuros, contêm um ou dois nucléolos e seu citoplasma, acidófilo, contêm um REL abundante e extenso, mitocôndrios curtos **com** cristas em prateleira, um complexo de Golgi bem desenvolvido, REG abundante e ribossomos livres. Algumas gotículas de lipídios também encontram-se dispersas pelo citoplasma. Desmossomos e junções comunicantes ocasionais unem as células umas às outras, e algumas células têm microvilosidades curtas.

As células do parênquima da zona glomerulosa sintetizam e secretam os **hormônios mineralocorticóides**, principalmente **aldosterona** e um pouco de **desoxicorticosterona**. A síntese

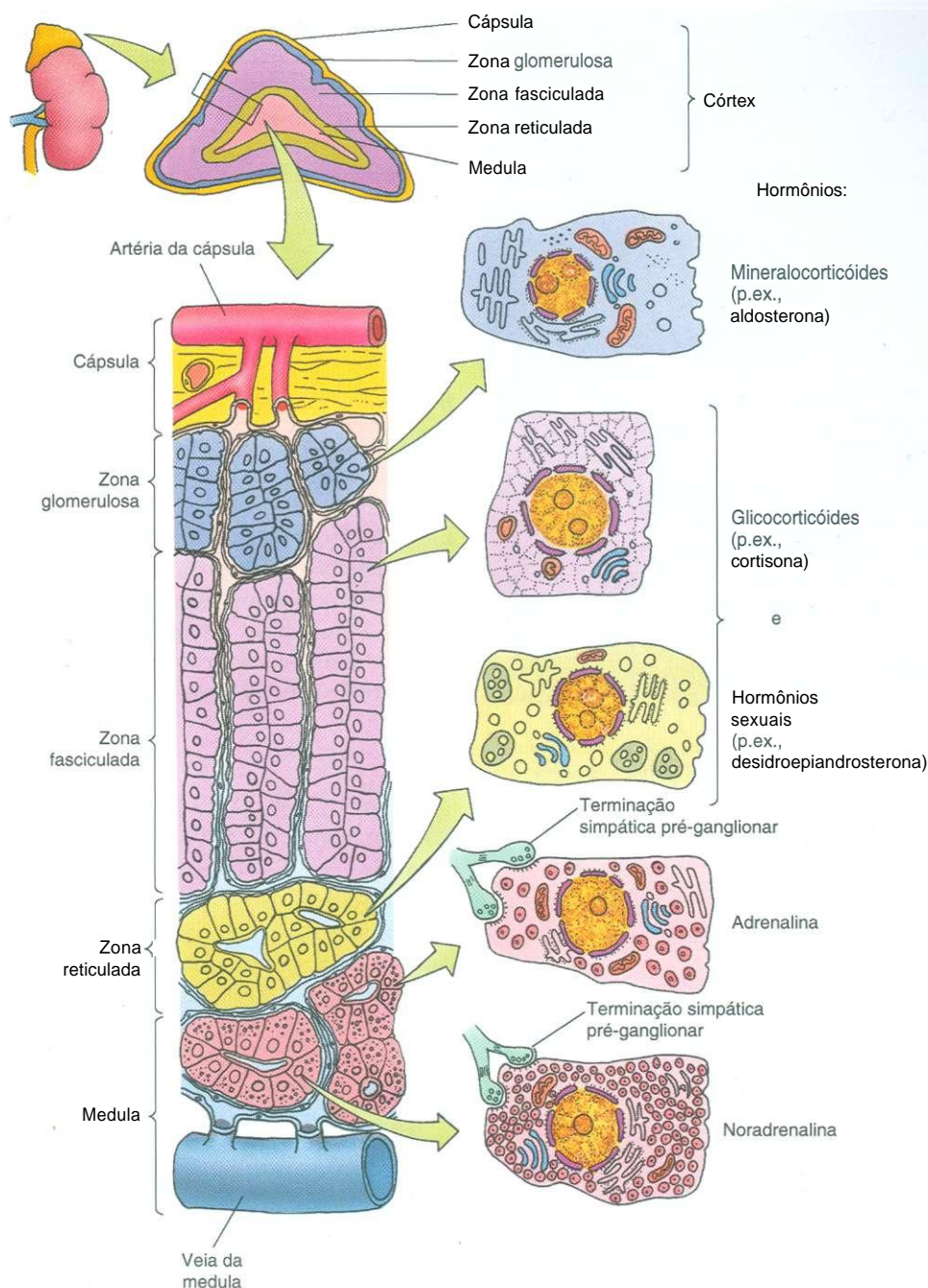


Fig. 13.10 Desenho esquemático da adrenal e de seus tipos celulares.

destes hormônios é estimulada pela **angiotensina II** e pelo **ACTH**, ambos necessários para a existência normal das células da glomerulosa. Os hormônios mineralocorticóides funcionam controlando o equilíbrio dos fluidos e eletrólitos do corpo, influenciando a função dos túbulos renais, especificamente dos túbulos contorcidos distais (ver Cap. 19).

Zona Fasciculada

Quando estimuladas pelo ACTH, as células do parênquima da zona fasciculada (espongiócitos) sintetizam e liberam os hormônios Cortisol e corticosterona.

A camada intermediária, **concêntrica**, de células do córtex da adrenal é a **zona fasciculada**, a maior das camadas do córtex, constituindo até 80% do volume total da glândula. Esta zona contém capilares sinusóides dispostos longitudinalmente entre colunas de células parenquimatosas. As células, poliédricas, desta camada são maiores do que as células da zona glomerulosa e estão dispostas em colunas radiais, com uma a duas células de espessura, e são levemente acidófilas. Por conterem muitas gotículas de lipídio no citoplasma, extraído durante o processamento **histológico**, estas células aparecem vacuolizadas e, por isso, são denominadas **espongiócitos**. Estas células têm mitocôndrios esféricos com cristas

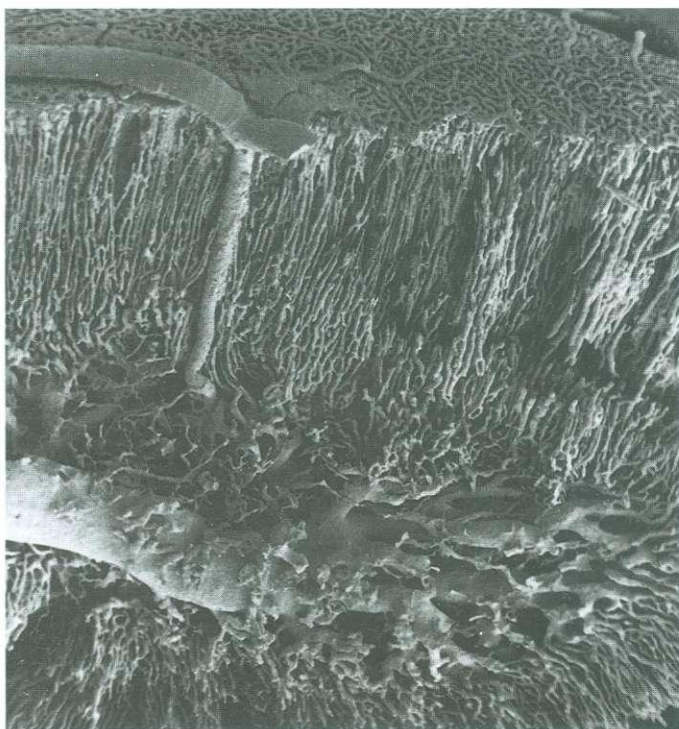


Fig. 13.11 Micrografia eletrônica de varredura da adrenal de rato mostrando a microcirculação do córtex e da medula (80X). (De Kikuta A, Murakami T: Microcirculation of the rat adrenal gland: A scanning electron microscope study of vascular casts. Am J Anat 164:19-28, 1982. Copyright © 1982. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

tubulosas e vesiculares, extensas redes de REG, lisossomos e grânulos do pigmento lipofucsina.

As células da zona fasciculada sintetizam e secretam **hormônios glicocorticóides** — Cortisol e corticosterona. A síntese destes hormônios é estimulada pelo ACTH. Os glicocorticóides participam do controle do metabolismo dos carboidratos e proteínas.

Zona Reticulada

Quando estimuladas por ACTH, as células da zona reticulada sintetizam e liberam desidroepiandrosterona, androstenediona e um pouco de glicocorticóides.

A **zona reticulada**, a camada mais interna do córtex da adrenal, constitui cerca de 7% do volume da glândula. As células desta camada, acidófilas e fortemente coradas, estão dispostas em cordões, que se anastomosam. Elas são semelhantes aos **espongiócitos** da zona fasciculada, mas são menores e **com** menos gotículas **lipídicas**. **Com** frequência, elas contêm grande quantidade de grânulos do pigmento lipofucsina. Várias células perto da medula da adrenal são escuras **com** citoplasma **elétrico-denso** e núcleo picnótico, sugerindo que esta zona contém células parenquimatosas em degeneração.

As células da zona reticulada sintetizam e secretam **andrógenos**, principalmente **desidroepiandrosterona** e um pouco de **androstenediona**. Além disso, as células da zona reticulada **sintetizam** e secretam pequenas quantidades de **glicocorticóides**.

A secreção destes hormônios é estimulada por ACTH. Em condições normais, a desidroepiandrosterona e a androstenediona são hormônios masculinizantes fracos **com** efeitos desprezíveis.

Histofisiologia do Córtex da Adrenal

As três classes de hormônios secretados pelo córtex da adrenal são os esteróides: (1) mineralocorticóides, (2) glicocorticóides e (3) andrógenos fracos. O ACTH da pars distalis da hipófise é o hormônio trófico que estimula a secreção dos hormônios do córtex da adrenal.

Mineralocorticóides

Os **mineralocorticóides**, secretados pela zona glomerulosa, incluem, predominantemente, a **aldosterona** e um pouco de desoxicorticosterona. Os alvos destes hormônios incluem a mucosa gástrica, glândulas salivares e glândulas **sudoríparas**, onde estimulam a absorção de sódio. Entretanto, o alvo principal são as células dos túbulos contorcidos distais do rim, onde agem estimulando a regulação do equilíbrio hídrico e a homeostasia do sódio e do potássio através da absorção de sódio e excreção do potássio.

Glicocorticóides

Os **glicocorticóides**, secretados pela zona fasciculada, incluem a **hidrocortisona (Cortisol)** e a **corticosterona**. Es-

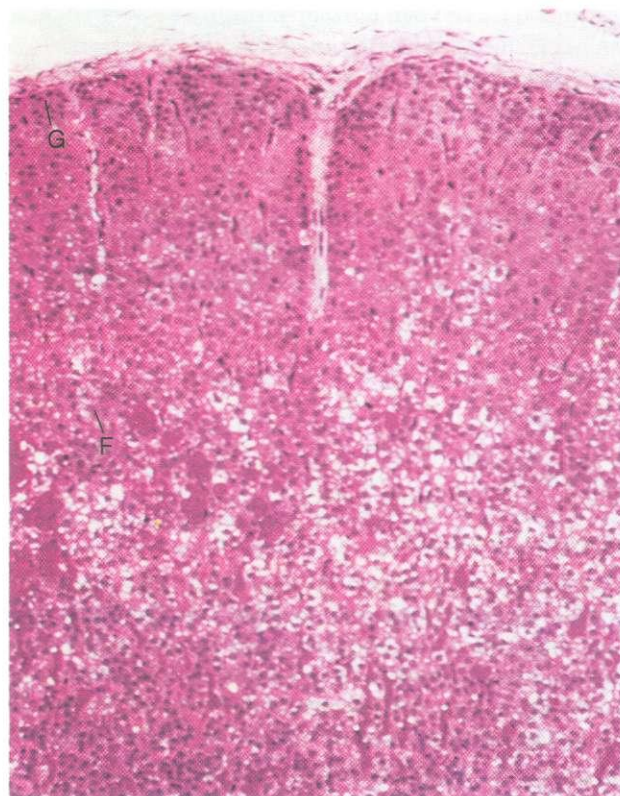


Fig. 13.12 Micrografia óptica do córtex da adrenal (132X). Observar a zona glomerulosa (G) e a zona fasciculada (F).

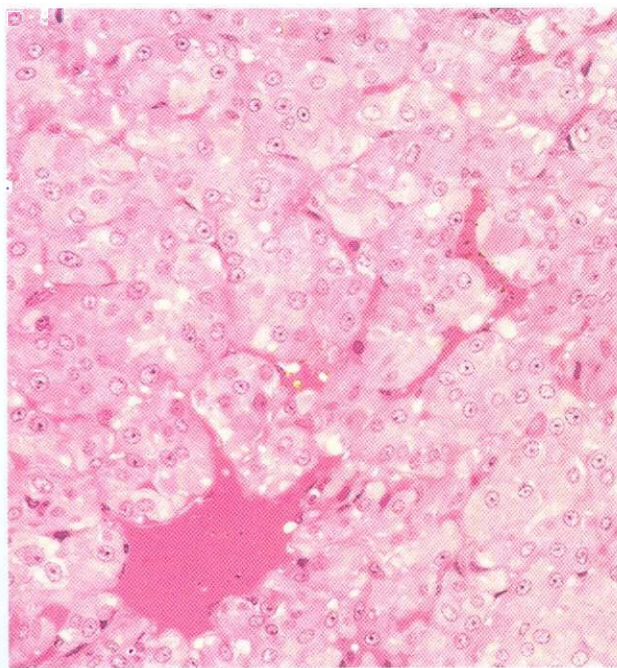


Fig. 13.13 Micrografia óptica da medula da adrenal (270X). Observar as células cromafins.

tes hormônios esteróides têm uma ampla gama de funções que afetam a maioria dos tecidos do corpo, assim como controlam o metabolismo geral. Este grupo de hormônios exerce um efeito **anabolizante** sobre o fígado promovendo a captação de ácidos graxos, aminoácidos e carboidratos para a síntese de glicose e a polimerização do glicogênio; entretanto, em outros tecidos eles têm um efeito **catabólico**. Nos adipócitos, por exemplo, os glicocorticóides estimulam a **lipólise** e, no músculo, estes hormônios estimulam a **proteólise**. Quando circulam em níveis acima dos normais, os glicocorticóides também influenciam as respostas **antiinflamatórias** inibindo a infiltração de macrófagos e de leucócitos para os locais da inflamação. Estes hormônios também suprimem a resposta imunológica induzindo a atrofia do sistema linfático e, desta maneira, reduzindo a população de linfócitos circulantes.

O mecanismo de **retroalimentação negativa** dos glicocorticóides é controlado parcialmente por sua concentração plasmática. Quando os níveis de glicocorticóides do sangue são altos, as células produtoras do **hormônio liberador de corticotrofina (CRH)** hipotalâmicas são inibidas, o que, por sua vez, inibe a liberação de A C T H pelas células **corticotróficas** da pars distalis da hipófise.

Andrógenos Fracos

Os andrógenos secretados pela zona reticulada incluem a **desidroepiandrosterona** e a androstenediona, ambas hormônios sexuais masculinizantes, que têm somente uma fração da efetividade dos andrógenos produzidos pelos testículos. Em condições normais, a influência destes hormônios é insignificante.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **doença de Addison** caracteriza-se pela diminuição da secreção dos hormônios **adrenocorticais** em consequência da destruição do córtex da adrenal. Esta doença é causada principalmente por um processo auto-imune; ela também pode ocorrer como uma seqüela da tuberculose ou de alguma outra doença infecciosa. A morte se dá na ausência de tratamento **com esteróides**.

A **doença de Cushing (hiperadrenocorticismo)** é causada por pequenos tumores das células basófilas da hipófise anterior levando a um aumento da produção de **A C T H**. O excesso de A C T H causa o aumento das adrenais e hipertrofia do córtex da adrenal levando a uma produção excessiva de Cortisol. Os pacientes são obesos, predominantemente no rosto, pescoço e tronco. Os homens ficam impotentes, e as mulheres têm amenorréia.

Medula da Adrenal

As células cromafins da medula da adrenal são neurônios pós-ganglionares modificados dotados de função secretora

A porção central da adrenal, a **medula supra-renal**, está totalmente envolvida pelo córtex supra-renal. A medula da adrenal, que se origina da crista neural ectodérmica, compreende duas populações de células **parenquimatosas**: as **células cromafins** (Fig. 13.13), que produzem as **catecolaminas** (**adrenalina** e **noradrenalina**), e as **células do gânglio simpático**, que estão dispersas pelo tecido conjuntivo.

Células Cromafins

A medula da adrenal funciona como um gânglio simpático, contendo células simpáticas pós-ganglionares destituídas de dendritos e de axônios.

As **células cromafins** da medula da adrenal são células epiteóides grandes, dispostas em grupos ou em cordões curtos, contendo grânulos que se coram intensamente **com** sais de cromo. Esta reação dos grânulos, que ficam castanho-escuro quando expostos a sais de cromo, indica que eles contêm **catecolaminas**, transmissores produzidos por células pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Portanto, a medula da adrenal funciona como um gânglio simpático modificado, contendo células pós-ganglionares do simpático que não possuem dendritos ou axônios. As catecolaminas sintetizadas pelas células cromafins são os transmissores do simpático **adrenalina** e **noradrenalina** (Fig. 13.14). Estes transmissores são secretados pelas células cromafins em resposta a estímulos pelos **nervos simpáticos pré-ganglionares (colinérgicos) esplâncnicos**.

Em alguns animais, mas não nos primatas (e nos seres humanos), foram identificados dois tipos de células cromafins através da coloração histoquímica: as que produzem e armazenam **noradrenalina**, e as que produzem e armazenam **adrenalina**. Os grânulos das células armazenadoras de nora-

drenalina têm uma porção central excêntrica, elétron-densa, contida dentro da membrana que delimita o grânulo, enquanto os grânulos das células armazenadoras de adrenalina são mais homogêneos e menos densos. As células cromafins dos primatas têm um complexo de Golgi justanuclear bem desenvolvido, um pouco de RE G e numerosos mitocôndrios. A característica que identifica as células cromafins são os 30.000 grânulos citoplasmáticos, pequenos e densos, delimitados por uma membrana; aproximadamente 20% destes grânulos contêm adrenalina ou noradrenalina. Os grânulos restantes são compostos por **adenosina trifosfato**, **encefalina** e proteínas solúveis, as **cromagraninas**, que se acredita ligarem a adrenalina e a noradrenalina.

Histofisiologia da Medula da Adrenal

A atividade secretora da medula da adrenal é controlada pelos nervos esplâncnicos. O estímulo das células da medula da adrenal pelas células do gânglio simpático induz a liberação das **catecolaminas** pelas células cromafins. A liberação de **acetilcolina** pelas terminações nervosas simpáticas pré-ganglionares despolariza a membrana das células cromafins, um influxo de íons cálcio. A elevação do cálcio intracelular induz, por sua vez, a liberação de **adrenalina** ou de **noradrenalina** através de exocitose.

Quando o estímulo se origina de uma fonte emocional, predomina a secreção de noradrenalina; quando o estímulo é fisiológico (p.ex., dor), predomina a secreção de adrenalina. As catecolaminas liberadas pela medula da adrenal possuem um efeito mais generalizado do que as catecolaminas liberadas pelos neurônios do simpático. Por outro lado, estes efeitos não são os mesmos para todos os tecidos. Por exemplo, eles aumentam o consumo de oxigênio, aumentam a produção de calor e mobilizam a gordura para a produção de energia; no sistema cardiovascular, as catecolaminas funcionam controlando a frequência cardíaca e o músculo liso das artérias aumentando, desta maneira, a pressão do sangue. Além disso, as catecolaminas regulam as contrações musculares de alguns tecidos (p.ex., esfíncteres da bexiga); em outros órgãos, elas influenciam o relaxamento muscular (p.ex., músculo liso do intestino).

Em situações de forte tensão emocional ou de medo, o aumento da liberação de adrenalina prepara o corpo para "luta ou fuga". A elevação dos níveis plasmáticos de adrenalina, até 300 vezes o nível normal, aumenta o estado de vigília, o débito cardíaco, a frequência cardíaca, assim como aumenta a liberação de glicose pelo fígado.

A adrenalina é mais efetiva no controle do débito cardíaco, da frequência cardíaca e do aumento do fluxo sanguíneo através dos órgãos. A noradrenalina tem pouco efeito sobre estas ações, mas causa o aumento da pressão sanguínea através da vasoconstrição.

A noradrenalina também é produzida no encéfalo e nos nervos periféricos, funcionando como um neurotransmissor; entretanto, a noradrenalina produzida pela medula da adrenal tem uma meia-vida curta, pois é destruída no fígado pouco depois de ser liberada.

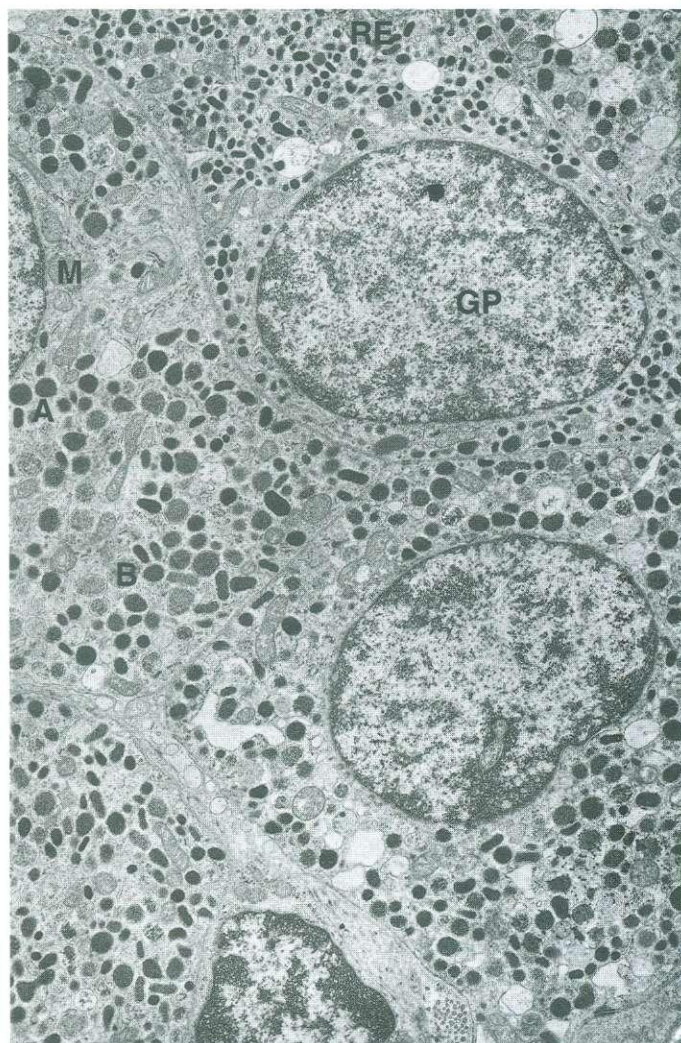


Fig. 13.14 Micrografia eletrônica da medula da adrenal de babuíno (14.000X). As diferentes densidades osmiófilas das vesículas podem ser um reflexo de suas fases de maturação. RE, retículo endoplasmático; A, vesícula de alta densidade eletrônica; B, vesícula de baixa densidade eletrônica; M, mitocôndrio; GP, célula de grânulos pequenos. (De Al-Lami F, Carmichael SW: Microscopic anatomy of the baboon (*Papio hamadryas*) adrenal medulla. J Anat 178:213-221, 1991. Reimpresso com permissão da Cambridge University Press.)

PINEAL

A pineal responde aos períodos diurnos de luz e escuridão, e acredita-se que influencie a atividade das gônadas.

A **pineal** (ou **corpo pineal**) é uma glândula endócrina cujas secreções são influenciadas pelos períodos de luz e escuridão diários. Ela tem a forma de um cone que se projeta da linha média do teto do diencéfalo, com um recesso do terceiro ventrículo que avança para o **pedículo** associado a ele. A pineal tem 5 a 8 mm de comprimento e 3 a 5 mm de largura; ela pesa aproximadamente 120 mg. Esta glândula está coberta pela pia-máter, que forma uma cápsula da qual saem septos que dividem a pineal em lóbulos incompletos. Vasos sanguíneos penetram na glândula através dos septos de tecido

conjuntivo. As células parenquimatosas da glândula são compostas, primariamente, por **pinealócitos** e por **células intersticiais** (Fig. 13.15).

Pinealócitos

Os pinealócitos são as células do parênquima da pineal responsáveis pela secreção de serotonina e melatonina.

Os pinealócitos são células levemente basófilas com um ou dois prolongamentos longos cujas dilatações terminais aproximam-se de capilares e, ocasionalmente, de outras células do parênquima. Seus núcleos esféricos têm único nucléolo proeminente. O citoplasma contém R E L e R E G, um pequeno aparelho de Golgi, numerosos mitocôndrios e pequenas vesículas secretoras, algumas com um centro **elétron-denso**. Os pinealócitos também contêm um citoesqueleto bem desenvolvido constituído por microtúbulos, microfilamentos e estruturas tubulosas densas cobertas por elementos vesiculares esféricos. O número destas estruturas incomuns, denominadas **fitas sinápticas**, aumenta durante o período de escuridão do ciclo diário, mas sua função é desconhecida.

A pineal produz **melatonina** e várias outras substâncias (p.ex., **serotonina**) que podem influenciar a reprodução. A melatonina é secretada de noite, enquanto a serotonina é produzida durante o dia.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Foi sugerido que a melatonina, que penetra livremente no tecido encefálico, pode agir protegendo o sistema nervoso central por sua capacidade de capturar e eliminar radicais livres produzidos durante o estresse **oxidativo**.

Alguns pesquisadores sugeriram que a melatonina, produzida durante a fase de escuridão do dia, pode alterar o humor dos seres humanos, causando depressão durante os meses de inverno, cujos dias têm menos horas de **claridade**. Foi relatado que a exposição a uma luz artificial brilhante pode reduzir a secreção de melatonina e levar a uma melhora da depressão.

Células Intersticiais

Acredita-se que as células intersticiais da pineal sejam semelhantes às da glia.

As células intersticiais, que se acredita sejam células da **neurógli**a semelhantes a **astrócitos**, estão dispersas entre os pinealócitos e são particularmente abundantes no pedículo da pineal que a prende ao **diencefalo**. Estas células têm núcleos

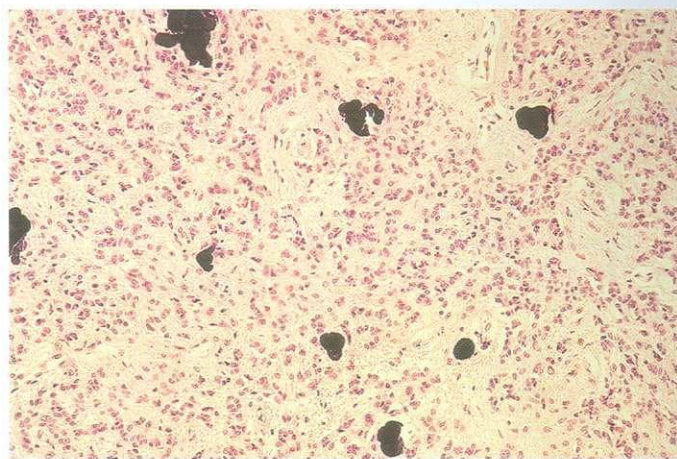


Fig. 13.15 Pineal.

alongados, fortemente **corados**, e R E G bem desenvolvido; algumas têm depósitos de glicogênio. Seus longos prolongamentos celulares são ricos em filamentos intermediários, **microtúbulos** e microfilamentos.

A pineal também contém **concreções** de fosfato e **carbonato** de cálcio, depositadas em anéis concêntricos em torno de uma matriz orgânica. Estas estruturas, denominadas **corpos arenosos** ("**areia cerebral**"), aparecem no início da **infância** e aumentam de tamanho durante a vida. Apesar de não estar claro como elas se formam ou funcionam, elas aumentam durante **fotoperíodos** curtos e estão reduzidas quando a pineal está secretando ativamente.

Histofisiologia da Pineal

Apesar de a pineal estar ligada à linha média do **encéfalo** por uma projeção do teto do diencefalo, fibras nervosas aferentes ou eferentes derivadas do encéfalo não penetram nesta glândula. Ao **contrário**, o corpo pineal é **inervado** por **nervos simpáticos pós-ganglionares** provenientes do **gânglio cervical superior**. Ao entrar na glândula, os axônios **perdem** sua bainha de mielina e eles fazem sinapses com os pinealócitos. A **noradrenalina**, liberada junto dos pinealócitos, **controla** a produção de **melatonina**. A síntese dos hormônios da pineal mostra um ritmo diário, pois ela está aumentada durante os períodos escuros e está inibida durante os **períodos** de claridade. A melatonina é liberada nos espaços do tecido conjuntivo de onde é retirada pelos vasos sanguíneos, enquanto a serotonina é captada pelas terminações axonais pré-sinápticas.

As pesquisas sobre a pineal têm se concentrado nos **hormônios** desta glândula e suas funções.

O Quadro 13.2 apresenta os hormônios e células secretoras da tireóide, paratireóide, adrenal e pineal.

O **tegumento**, composto pela **pele** e seus anexos, **glândulas sudoríparas**, **glândulas sebáceas**, **pêlos** e **unhas**, é o maior órgão e constitui 16% do peso corporal. Ele reveste todo o corpo, continuando-se nos lábios e no ânus **COM** as membranas mucosas do sistema digestivo, no nariz **COM** o sistema respiratório, e **COM** os sistemas urogenitais nos locais em que chegam à superfície. Além disso, a pele das pálpebras se continua **COM** o revestimento conjuntival da porção anterior dos olhos. A pele também reveste o meato auditivo externo e cobre a superfície externa da membrana timpânica.

PELE

A pele, o maior órgão do corpo, é composta pela epiderme e pela derme subjacente.

Além de dar uma cobertura para os tecidos moles subjacentes, a pele realiza muitas outras funções, incluindo (1) **proteção** contra lesões, invasão bacteriana e dessecação; (2) **regulação da temperatura do corpo**; (3) **recepção** de sensações contínuas do meio ambiente (p.ex., tato, temperatura e dor); (4) **excreção** pelas glândulas sudoríparas; e (5) **absorção** de radiação ultravioleta (UV) solar para a síntese de vitamina D.

A pele é composta por duas camadas: uma externa, a epiderme, e outra, mais profunda, de tecido conjuntivo, a derme (Fig. 14.1). A **epiderme** é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, derivado do **ectoderma**. Situada diretamente abaixo, e entrelaçando seus prolongamentos com os da epiderme, fica a **derme**, derivada do **mesoderma** e constituída por tecido conjuntivo denso não modelado. A interface entre a epiderme e a derme apresenta cristas elevadas, as **cristas dérmicas (papilas)**, que se entrelaçam com invaginações da epiderme denominadas **cristas epidérmicas**. Coletivamente, estes dois tipos de cristas são denominados **rete apparatus**. Invaginações adicionais de derivados da epiderme (i.e., folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas) localizadas na derme fazem com que esta interface tenha um contorno irregular.

A **hipoderme**, tecido conjuntivo frouxo contendo quantidades variáveis de gordura, sublinha a pele. A hipoderme não faz parte da pele, mas constitui a **fáscia superficial** da dissecação anatômica que cobre todo o corpo, imediatamente abaixo da pele. Os indivíduos excessivamente nutridos, ou que vivem em clima frio, possuem uma grande quantidade de gordura depositada na fáscia superficial (hipoderme), chamada **panículo adiposo**.

A textura e a espessura da pele varia nas diferentes regiões do corpo. Por exemplo, a pele da pálpebra é macia, delicada com pêlos delicados, enquanto, a uma pequena distância, nas sobrancelhas, a pele é mais espessa e possui pêlos grosseiros. A pele da testa produz secreções oleosas; a pele do queixo não produz secreções oleosas, mas forma muitos pêlos.

As palmas das mãos e as solas dos pés são espessas e não possuem pêlos, mas contêm muitas glândulas sudoríparas. Além disso, a superfície das polpas dos dedos e dos artemhos tem cristas e sulcos alternados que formam **alças**, curvas e vórtices com determinados padrões chamados **dermatóglifos** (impressões digitais), que se formam ainda no feto e permanecem sem modificações durante toda a vida. Os dermatóglifos são tão individualizados que são usados para fins de identificação na medicina legal e nas investigações criminais. Apesar de as impressões digitais serem geneticamente **determinadas**, talvez por genes múltiplos, outros sulcos e linhas de flexão nos joelhos, cotovelos e mãos estão, em sua maior parte, relacionados ao uso habitual e às tensões físicas do meio ambiente da pessoa.

Epiderme

A epiderme, a camada superficial da pele, origina-se do ectoderma e é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado.

Na maior parte do corpo, a espessura da **epiderme** varia de 0,07 a 0,12 mm, com espessamentos localizados nas palmas das mãos e solas dos pés (onde sua espessura pode variar de 0,8 mm a 1,4 mm, respectivamente). A pele mais espessa das palmas das mãos e solas dos pés já é evidente no feto, mas o uso, a pressão e a fricção aplicadas, com o tempo, levam a um aumento continuado da espessura da pele destas regiões.

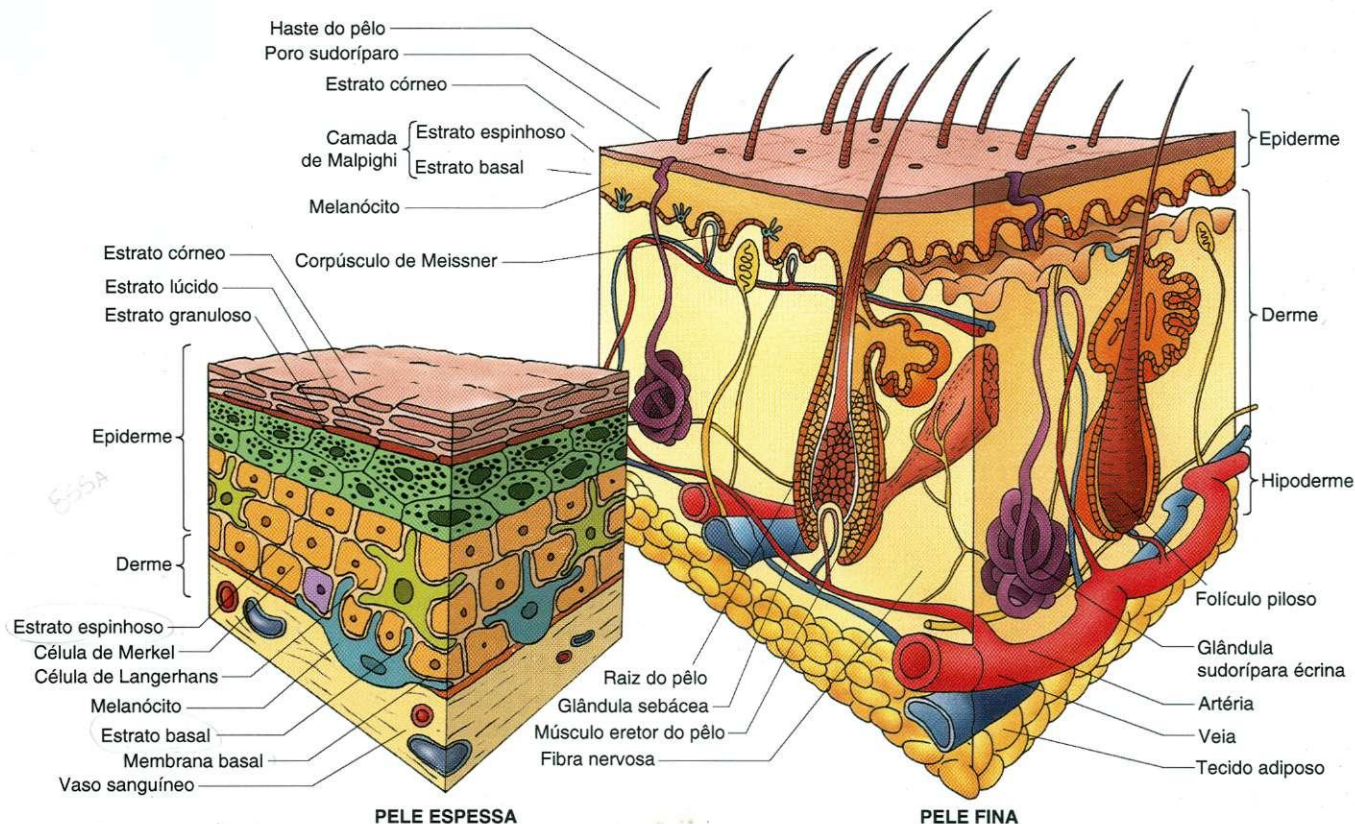


Fig. 14.1 Desenho esquemático de pele fina. Detalhe: Pele espessa.

O epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da pele é constituído por quatro populações de células:

- **Queratinócitos**
- **Melanócitos**
- **Células de Langerhans**
- **Células de Merkel**

Queratinócitos da Epiderme

Os **queratinócitos**, que formam a maior população de células, estão dispostos em cinco camadas distintas; os três tipos celulares restantes estão dispostos entre os queratinócitos em locais específicos (ver adiante). Como os queratinócitos descarnam continuamente da superfície da epiderme, esta população de células precisa ser continuamente renovada. Esta renovação se dá através da atividade mitótica dos queratinócitos das camadas basais da epiderme. Os queratinócitos entram em mitose durante a noite, e com a formação de novas células, as células acima são continuamente empurradas para a superfície. Ao longo de seu trajeto em direção da superfície, estas células se diferenciam e começam a acumular **filamentos de queratina** no citoplasma. Eventualmente, ao se aproximarem da superfície, as células morrem e são **descamadas**, um processo que leva de 20 a 30 dias.

Por causa da **citomorfose** dos queratinócitos durante sua migração da camada basal para a superfície da epiderme, podem ser identificadas na epiderme cinco zonas morfológica-mente distintas. Indo da camada mais interna para a mais ex-

terna, estas zonas são o (1) **estrato basal (germinativo)**, (2) **estrato espinhoso**, (3) **estrato granuloso**, (4) **estrato lúcido**, e (5) **estrato córneo**. De acordo COM a espessura da epiderme, a pele é classificada em **espessa** e **fina**. Entretanto, estes dois tipos também diferem pela presença ou ausência de algumas camadas da epiderme e pela presença ou ausência de pêlos.

A **pele espessa** cobre as palmas das mãos e solas dos pés (Quadro 14.1). A epiderme da pele espessa, cuja espessura varia de 400 a 600 μm , caracteriza-se pela presença de todas as cinco camadas. A pele espessa não possui folículos pilosos, músculos eretores do pêlo e glândulas sebáceas, mas possui glândulas sudoríparas (Fig. 14.2).

A **pele fina** cobre a maior parte do restante do corpo. A epiderme da pele fina, cuja espessura varia de 75 a 150 μm , tem um estrato córneo delgado e não possui um estrato lúcido e um estrato granuloso bem definidos, apesar de células individuais destas camadas estarem presentes em seus locais apropriados. A pele fina tem **folículos pilosos**, **músculos eretores do pêlo**, **glândulas sebáceas** e **glândulas sudoríparas**.

Estrato Basal (Estrato Germinativo)

O estrato basal, a camada germinativa, é a qual ocorrem as mitoses, forma entrelaçamentos COM a derme e está separado desta por uma membrana basal.

A camada mais profunda da epiderme, o **estrato basal**, apóia-se sobre uma **membrana basal** e assenta-se sobre a derme,

QUADRO 14.1 Camadas e Características Histológicas da Pele Espessa

CAMADA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
<i>Epiderme</i>	Derivada do ectoderma; composta por epitélio estratificado pavimentoso (queratinócitos).
Estrato córneo	Numerosas camadas de células queratinizadas mortas, queratinócitos, sem núcleo e sem organelas (escamas—células córneas) que serão descamadas.
Estrato lúcido*	Camada delgada corada fracamente de queratinócitos sem núcleos e sem organelas; as células contêm eleidina e filamentos de queratina densamente compactados.
Estrato granuloso*	A camada mais superficial da epiderme (três a cinco camadas de células de espessura), na qual os queratinócitos ainda mantêm seus núcleos; as células contêm grandes grânulos grosseiros de queratoialina, assim como grânulos revestidos por membrana.
Estrato espinhoso	A camada mais espessa da epiderme, cujos queratinócitos, denominados células espinhosas, se entrelaçam uns com os outros formando pontes intercelulares e um grande número de desmossomos; as células espinhosas têm numerosos tonofilamentos e grânulos revestidos por membrana e são ativas mitoticamente; esta camada também contém células de Langerhans.
Estrato basal (germinativo)	Esta camada simples de células cubóides a colunares baixas, mitoticamente ativas, está separada da camada papilar da derme por uma membrana basal bem desenvolvida; células de Merkel e melanócitos também estão presentes nesta camada.
<i>Derme</i>	Derivada do mesoderma; composta principalmente por fibras de colágeno tipo I e elásticas, a derme está subdividida em duas regiões: a camada papilar e a camada reticular, um tecido conjuntivo denso não modelado.
Camada papilar	Entrelaçada com a epiderme, formando o componente do rete apparatus da papila dérmica; fibras de colágeno tipo III e elásticas em disposição frouxa e fibras de ancoragem (colágeno tipo VII); leitos capilares abundantes, células do tecido conjuntivo e mecano-receptores estão localizados nesta camada; melanócitos também estão ocasionalmente presentes na camada papilar.
Camada reticular	A camada mais profunda da pele; fibras de colágeno tipo I e elásticas espessas e células do tecido conjuntivo; contém glândulas sudoríparas e seus dutos, folículos pilosos e músculos eretores do pêlo, e glândulas sebáceas, assim como mecano-receptores tais como corpúsculos de Pacini.

*Presente somente na pele espessa. Usualmente todas as camadas são mais delgadas na pele fina.

formando uma interface irregular. O estrato basal é constituído por uma única camada de células cubóides a colunares baixas, mitoticamente ativas, contendo um citoplasma basófilo e um núcleo grande (Fig. 14.3). Há muitos desmossomos localizados na membrana lateral das células prendendo as células do estrato basal umas às outras e às células do estrato espinhoso. Hemidesmossomos, localizados basalmente, prendem as células da camada basal à lâmina basal. Na microscopia eletrônica elas apresentam alguns mitocôndrios, um pequeno complexo de Golgi, alguns perfis do retículo endoplasmático granular (REG) e abundantes ribossomos livres. Numerosos feixes e **filamentos intermediários (tonofibrilas de 10 nm)** passam pelas placas dos desmossomos laterais e terminam nas placas dos hemidesmossomos.

Figuras mitóticas deveriam ser observadas com frequência no estrato basal, pois esta camada é parcialmente responsável pela renovação celular deste epitélio. Entretanto, as mitoses ocorrem principalmente durante a noite e os espécimes histológicos são colhidos durante o dia; por isso, figuras mitóticas são vistas raramente em cortes histológicos de pele. Quan-

do novas células são formadas, a camada anterior é empurrada para a superfície e une-se à próxima camada da epiderme, o estrato espinhoso.

Estrato Espinhoso

O estrato espinhoso é constituído por várias camadas de células polimorfas, mitoticamente ativas, cujos numerosos prolongamentos citoplasmáticos dão a esta camada um aspecto espinhoso.

A camada mais espessa da epiderme é o **estrato espinhoso**, composto por células de poliédricas a achatadas. Os queratinócitos mais basais do estrato espinhoso também são mitoticamente ativos, e, juntas, estas duas camadas, freqüentemente denominadas **camada de Malpighi**, são responsáveis pela renovação dos queratinócitos da epiderme. Os queratinócitos do estrato espinhoso têm a população de organelas como a descrita para o estrato basal. Entretanto, as células do estrato espinhoso são mais ricas em feixes de filamentos intermediários (**tonofilamentos**) representando a **citoqueratina** do que as células do estrato basal. Nas células do estrato espinhoso

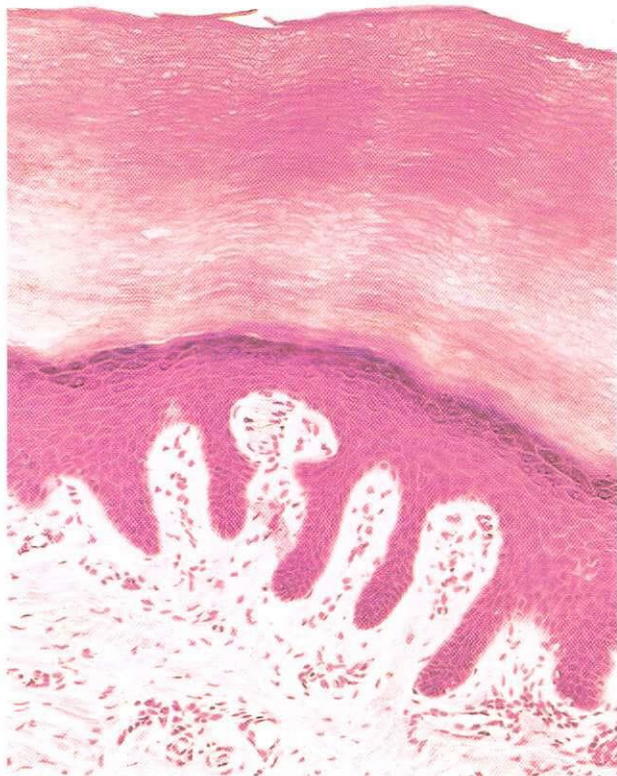


Fig. 14.2 Micrografia óptica de pele espessa (132X). Observar a epiderme e a derme, assim como as cristas dérmicas entrelaçadas com as cristas epidérmicas.

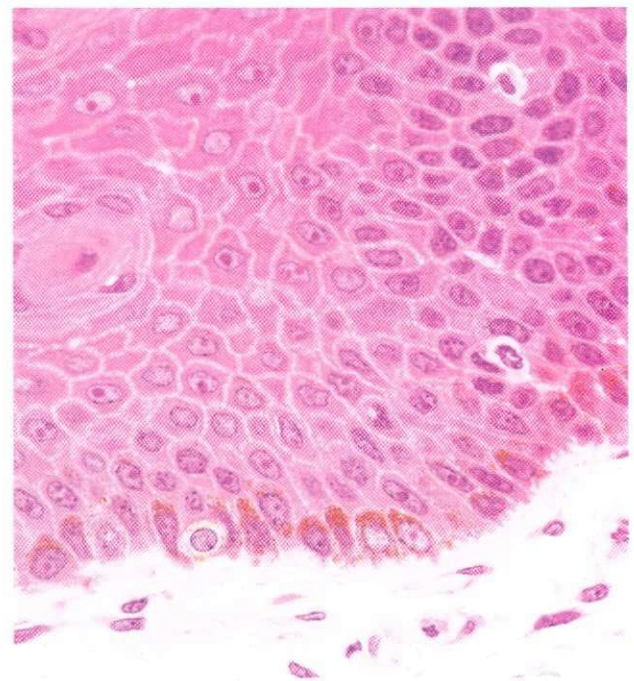


Fig. 14.3 Micrografia óptica de pele espessa mostrando o estrato basal e o estrato espinhoso (540X).

estes feixes irradiam-se da região **perinuclear** para a periferia em direção dos prolongamentos celulares que, altamente entrelaçados ligam células adjacentes umas às outras por meio de desmossomos. Estes prolongamentos, denominados "pontes intercelulares" pelos antigos **histologistas**, dão às células do estrato espinhoso um aspecto de uma "célula com espinhos" (ver Fig. 14.3). Ao se deslocarem através do estrato espinhoso em direção da superfície, os queratinócitos continuam a produzir tonofilamentos, que se agrupam em feixes, denominados **tonofibrilas**, e tornam o citoplasma eosinófilo (Fig. 14.4). As células do estrato espinhoso também contêm grânulos de secreção no citoplasma (0,1 a 0,4 μ m de diâmetro) denominados **grânulos revestidos por membrana (grânulos lamelares)**. Estas vesículas achatadas contêm substâncias lipídicas dispostas em uma configuração de lamelas muito próximas umas das outras.

Estrato Granuloso

O estrato granuloso é constituído por três a cinco camadas de células contendo grânulos de querato-hialina.

O **estrato granuloso**, constituído por três a cinco camadas de queratinócitos achatados, é a camada mais superficial da epiderme, cujas células ainda possuem núcleo. O citoplasma destes queratinócitos contém **grânulos de querato-hialina** grandes, de formato irregular, grosseiros, basófilos, não envol-

vidos por uma membrana. Feixes de filamentos de queratina passam por estes grânulos.

As células do estrato granuloso também contêm grânulos revestidos por membrana. O conteúdo destes grânulos é liberado por exocitose no espaço extracelular, formando lâminas de uma substância rica em lipídios, que age como uma barreira impermeabilizante, uma das funções da pele. Esta camada impermeável impede que as células superficiais a esta região sejam ba-

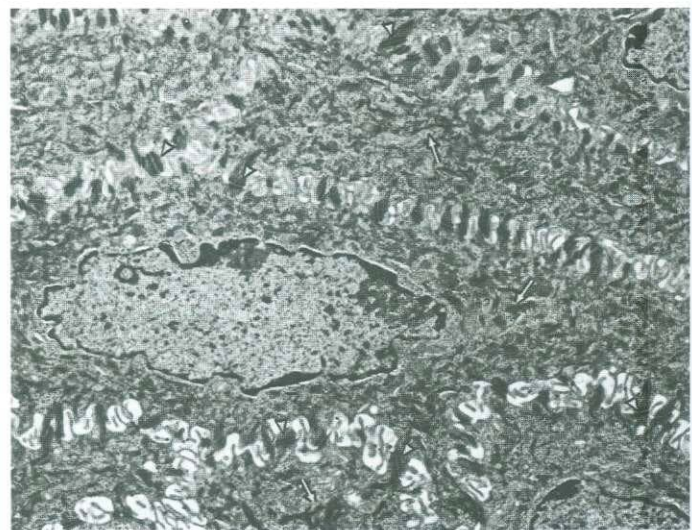


Fig. 14.4 Micrografia eletrônica do estrato espinhoso (6.800X). As tonofibrilas (setas) e os prolongamentos citoplasmáticos formam pontes que cruzam o espaço intercelular. (De Leeson TS, Leeson CR, e Paparo AA: Text-Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

nhadas pelo fluido extracelular rico em nutrientes acelerando, desta maneira, sua morte.

Estrato Lúcido

Presentes somente na pele espessa, as células do estrato lúcido não possuem núcleo nem organelas, mas contêm eleidina.

A delgada camada de células, clara e homogênea, que se cora fracamente, situada imediatamente superficial ao estrato granuloso é o **estrato lúcido**. Esta camada está presente somente na pele espessa (i.e., palma das mãos e sola dos pés). Apesar de as células achatadas do estrato lúcido não possuírem organelas nem núcleo, elas contêm filamentos de queratina, dispostos de modo compacto e orientados paralelamente à superfície da pele, e **eleidina**, um produto da transformação da querato-hialina. O aspecto citoplasmático da membrana plasmática destas células tem uma aparência de espesso por causa da deposição de uma proteína não-queratina, denominada **involucrina**, de função desconhecida.

Estrato Córneo

O estrato córneo é constituído por várias camadas de células achatadas, mortas, contendo queratina e denominadas escamas.

A camada mais superficial da pele, o **estrato córneo**, é constituída por numerosas camadas de células achatadas, queratinizadas, com uma membrana plasmática espessada. Estas células não possuem núcleo nem organelas, mas estão preenchidas com filamentos de queratina contidos dentro de uma matriz amorfa. As células mais distantes da superfície da pele apresentam desmossomos, enquanto as células perto da superfície da pele, denominadas **escamas** ou **células córneas**, perdem os desmossomos e são **descamadas** (liberadas).

Não-queratinócitos da Epiderme

Além dos queratinócitos, a epiderme contém três outros tipos celulares, células de Langerhans, células de Merkel e melanócitos.

CÉLULAS DE LANGERHANS

As células de Langerhans são células apresentadoras de antígenos situadas entre as células do estrato espinhoso.

Apesar de estarem dispersas por toda a epiderme, onde normalmente representam de 2 a 4% da população de células epidérmicas, as **células de Langerhans**, algumas vezes denominadas **células dendríticas** por causa de seus numerosos e longos prolongamentos citoplasmáticos, estão primariamente localizadas no estrato espinhoso. Estas células também podem ser encontradas na derme assim como no epitélio estratificado pavimentoso da cavidade oral, esôfago e vagina. Entretanto, elas são mais frequentes na epiderme, onde seu número pode chegar a 800 por milímetro quadrado (mm^2).

Observadas ao microscópio óptico, as células de Langerhans mostram um núcleo denso, citoplasma claro e prolongamen-

tos citoplasmáticos longos que se irradiam do corpo celular para o espaço intercelular entre os queratinócitos. A microscopia eletrônica mostra que o núcleo é polimorfo; o citoplasma, elétron-transparente, contém poucos mitocôndrios, R E G esparsos e ausência de filamentos intermediários, mas contém lisossomos, corpos multivesiculares e pequenas vesículas. Apesar de o núcleo de contorno irregular e de a ausência de tonofilamentos diferenciarem as células de Langerhans dos queratinócitos que os circundam, a característica mais típica das células de Langerhans são os **grânulos de Birbeck (grânulos vermiformes)** envolvidos por membrana, que, quando cortados, assemelham-se a uma raquete de pingue-pongue (15 a 50 nm de comprimento, 4 nm de espessura). Não se conhece a função destes grânulos; entretanto, eles se formam em consequência de endocitose auxiliada por clatrina.

Anteriormente, acreditava-se que as células de Langerhans eram derivadas das células da crista neural. Hoje em dia, sabe-se que elas se originam de precursores vindos da medula óssea, e fazem parte do sistema mononuclear fagocitário. Apesar de serem capazes de fazer mitoses, esta atividade é restrita; portanto, elas são substituídas continuamente por células precursoras que deixam a corrente sanguínea e migram para a epiderme onde se diferenciam em células de Langerhans.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Ao contrário dos melanócitos, que se multiplicam após exposição repetida à luz ultravioleta, as **células de Langerhans** diminuem de número após uma agressão deste tipo; esta característica é, possivelmente, um fator que contribui para a carcinogênese.

As células de Langerhans participam da resposta imune. Estas células têm receptores Fc da superfície celular (anticorpo) e C3 (complemento), assim como outros receptores, e fagocitam e processam antígenos estranhos. As células de Langerhans migram para os nodos linfáticos da vizinhança onde apresentam para linfócitos T epitopos dos antígenos estranhos processados; portanto, elas são **células apresentadoras de antígeno**.

CÉLULAS DE MERKEL

As células de Merkel estão dispersas entre as células do estrato basal e podem atuar como mecano-receptores.

As **células de Merkel**, dispersas entre os queratinócitos do estrato basal da epiderme, são especialmente abundantes na ponta dos dedos e na mucosa oral, e na base dos folículos pilosos. Estas células se diferenciam de células epiteliais da epiderme fetal inicial. Apesar de, geralmente, as células de Merkel serem encontradas como células isoladas orientadas paralelamente à lâmina basal, elas podem estender seus prolongamentos entre os queratinócitos, aos quais estão presas por desmossomos (Fig. 14.5). As células de Merkel possuem um núcleo com uma grande endentação. Três tipos de citoqueratina no citoplasma cons-

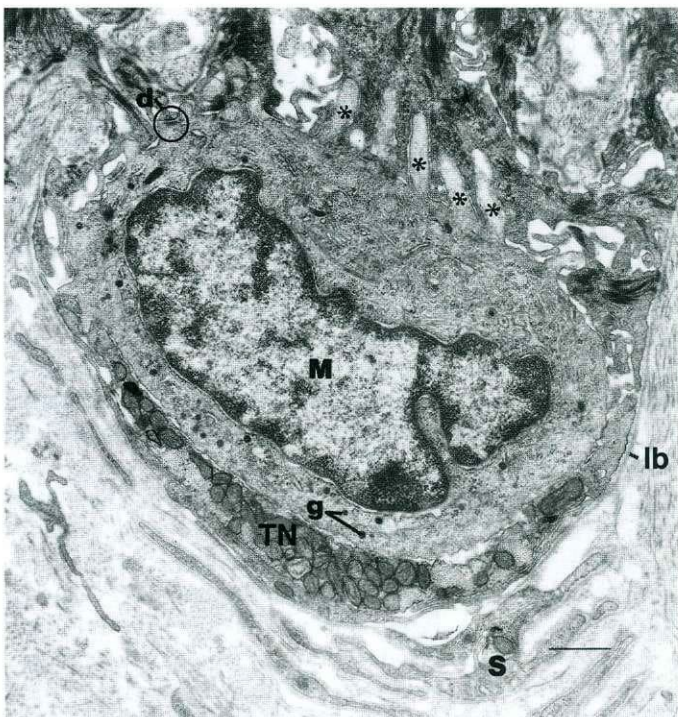


Fig. 14.5 Micrografia eletrônica de uma célula de Merkel (M) e sua terminação nervosa (TN), de rato adulto. (Barra da escala = 0,5 μ m). Notar os prolongamentos semelhantes a espinhos (*asteriscos*) que se projetam no espaço intercelular do estrato espinhoso. As células de Merkel formam desmossomos (d) com as células do estrato espinhoso e partilham a lâmina basal (lb) com as células do estrato espinhoso. (De English KB, Wang ZZ, Stayner N, et al: Serotonin-like immunoreactivity in Merkel's cells and their afferent neurons in touch domes from hairy skin of rats. *Anat Rec* 232:112-120, 1991. Copyright © 1991. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

títuem filamentos do citoesqueleto. Grânulos com um centro denso, localizados na zona perinuclear e nos prolongamentos citoplasmáticos, cuja função é desconhecida, são características típicas das células de Merkel.

Nervos sensitivos amielínicos percorrem a lâmina basal aproximando-se das células de Merkel e formam, desta maneira, **complexos célula de Merkel-axônio**. Estes complexos podem funcionar como **mecano-receptores**. Estas células possuem uma **imuno-reatividade** semelhante à sinaptofisina indicando que as células de Merkel podem liberar substâncias semelhantes às neurócrinas.

MELANÓCITOS

Os melanócitos, derivados de células da crista neural, produzem o pigmento melanina, que dá à pele sua cor marrom.

Os **melanócitos**, derivados da crista neural, estão situados entre as células do estrato basal, apesar de também poderem ser encontrados nas partes superficiais da derme (Fig. 14.6).

Os melanócitos são células de redondas a colunares cujos longos prolongamentos ondulantes projetam-se da superfície das células e penetram nos espaços intercelulares do estrato espinhoso (ver Fig. 14.6). A **tirosinase** produzida pelo REG do

melanócito é empacotada no aparelho de Golgi em grânulos ovais, denominados **melanossomos** (mas os melanossomos das pessoas ruivas são redondos em vez de ovais). O aminoácido **tirosina** é transportado preferencialmente para os melanossomos, onde a **tirosinase** o converte em **melanina**, através de uma série de reações passando pela **3,4-dihidroxi-fenilalanina** (dopa, metildopa) e dopaquinona. É interessante observar que a enzima **tirosinase** é ativada pela luz ultravioleta.

Os melanossomos deixam o corpo celular dos melanócitos e se dirigem para as pontas dos longos prolongamentos citoplasmáticos. Quando as pontas dos prolongamentos dos melanócitos contêm melanossomos, elas penetram no citoplasma das células do estrato espinhoso e destacam-se através de um processo de secreção especial denominado **secreção citócrina**. Os prolongamentos truncados dos melanócitos alongam-se e recebem mais melanossomos e o ciclo se repete. Cada melanócito supre vários queratinócitos aos quais está associado, constituindo uma **unidade epidérmica de melanina**. Dentro das células do estrato intermediário, os melanossomos são transportados para a região supranuclear (que fica entre o núcleo e a região mais próxima da superfície da célula), de modo que os melanossomos estabelecem uma barreira protetora do núcleo contra os raios ultravioleta solares incidentes. Eventualmente, o pigmento melanina é atacado e degradado por lisossomos dos queratinócitos. Este processo dura vários dias.

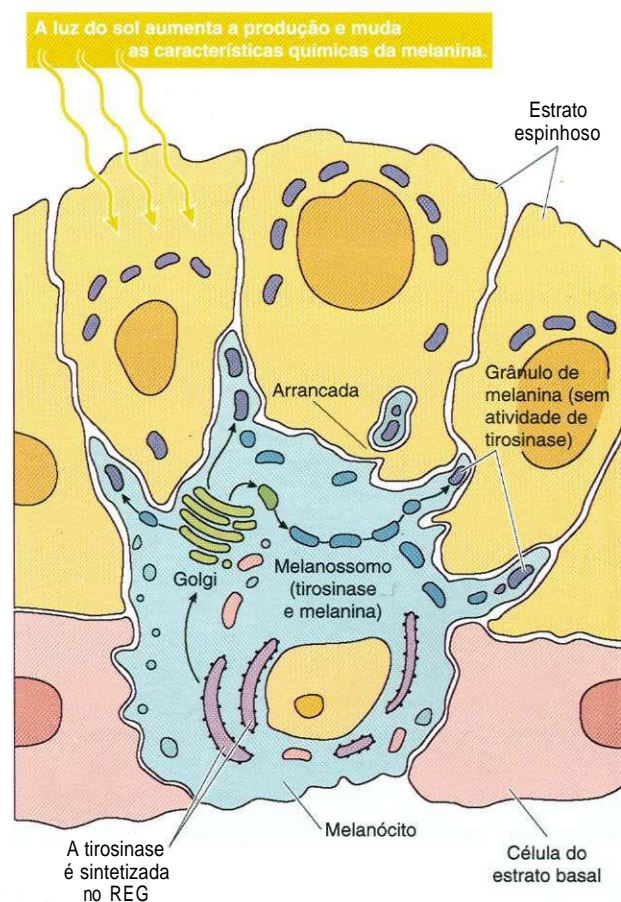


Fig. 14.6 Diagrama de melanócitos e sua função. REG, retículo endoplasmático granular.

O número de melanócitos por milímetro quadrado varia nas diferentes regiões da pele de um indivíduo dentro de uma faixa que vai de 800 a 2.300/mm². Por exemplo, há um número muito menor de melanócitos no lado interno dos braços e das coxas do que no rosto. A diferença na pigmentação da pele está relacionada mais com a localização da melanina do que com o número total de melanócitos da pele, que é quase o mesmo em todas as raças. Por exemplo, há mais melanócitos na pele do dorso do que na superfície da palma da mão. Entretanto, estes números são muito semelhantes nas várias raças. A pigmentação mais escura não é causada pelo número efetivo de melanócitos, mas pelo aumento da atividade da tirosinase.

Apesar de uma única exposição à radiação ultravioleta aumentar o tamanho e a atividade funcional dos melanócitos, sua população se mantém a mesma. Entretanto, depois de uma exposição continuada à radiação ultravioleta, também há um aumento da população de melanócitos. Nas pessoas brancas, os melanossomos são menores e em menor número e se congregam na vizinhança do núcleo; nas pessoas negras, os melanossomos são grandes, mais numerosos e espalhados pelo citoplasma dos queratinócitos. Além disso, os melanossomos são degradados e removidos com maior rapidez na população branca do que na população negra.

Derme (Córion)

A derme, a camada da pele imediatamente abaixo da epiderme, origina-se do mesoderma e é constituída pela camada papilar e pela camada reticular, mais densa e mais profunda.

A região da pele que fica diretamente abaixo da epiderme, denominada **derme**, origina-se do mesoderma e está dividida em duas camadas: a **camada papilar**, superficial, frouxa, e a **camada reticular**, mais profunda e muito mais densa. A derme é constituída por tecido conjuntivo denso não modelado contendo principalmente fibras de colágeno do tipo I e redes de fibras elásticas, que dão sustentação à epiderme e prendem a pele à **hipoderme** (fáscia superficial) mais profunda. A espessura da derme varia de 0,6 mm, nas pálpebras, a 3 mm na palma da mão e na sola do pé. Entretanto, não há uma linha nítida demarcando a interface da derme com o tecido conjuntivo da fáscia superficial. Normalmente, a derme é mais espessa nos homens do que nas mulheres, e nas superfícies dorsais do que nas ventrais do corpo.

Camada Papilar da Derme

A camada mais superficial da derme, a camada papilar, se entrelaça diretamente com a epiderme, mas está separada desta pela membrana basal.

A camada papilar, superficial, da derme é irregular na face de contato com a epiderme formando as cristas (papilas) dérmicas (ver Fig. 14.2). Ela é constituída por tecido conjuntivo frouxo cujas delgadas fibras de colágeno tipo **III** (fibras reticulares) e fibras elásticas estão dispostas em redes frouxas. Fibras de ancoragem, constituídas por colágeno do tipo

VII, estendem-se da lâmina basal para a camada papilar ligando a epiderme à derme (ver Cap. 4, Figs. 4.13 e 4.14). A camada papilar contém fibroblastos, macrófagos, plasmócitos, mastócitos e outras células comuns ao tecido conjuntivo.

A camada papilar também possui muitas **alças capilares**, que se estendem até a interface epiderme-derme. Estes capilares regulam a temperatura do corpo e nutrem as células da epiderme, avascular. Localizados em algumas papilas dérmicas ficam os **corpúsculos de Meissner**, periformes encapsulados, que são mecano-receptores especializados para responder a pequenas deformações da epiderme. Estes receptores são mais comuns nas áreas da pele especialmente sensíveis aos estímulos táteis (p.ex., lábios, **genitália externa** e mamilos). Outro mecano-receptor encapsulado presente na camada papilar é o **bulbo terminal de Krause**. Já se acreditou que este receptor respondia ao frio, mas não se conhece sua função.

Camada Reticular da Derme

A camada reticular da derme também contém estruturas derivadas da epiderme, incluindo as glândulas sudoríparas, folículos pilosos e glândulas sebáceas.

Não é possível distinguir a interface entre a camada papilar e a **camada reticular** da derme, pois estas duas camadas são contínuas. A camada reticular é constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, com grossas **fibras de colágeno do tipo I**, intimamente reunidas em grandes feixes dispostos principalmente em posição paralela à superfície da pele. Redes de **grossas fibras elásticas** estão enredadas com as fibras de colágeno, sendo especialmente abundantes perto das glândulas sebáceas e sudoríparas. Proteoglicanos, ricos em **dermatan sulfato**, preenchem os interstícios da camada reticular. Nesta camada, as células são mais escassas do que na camada papilar. Elas incluem fibroblastos, mastócitos, linfócitos, macrófagos e, com frequência, células adiposas na parte mais profunda da camada reticular.

Durante a embriogênese, **glândulas sudoríparas**, **glândulas sebáceas** e **folículos pilosos**, todos originários da epiderme, invadem a derme e a hipoderme, onde ficam situados de modo permanente (Fig. 14.1). Grupos de **células musculares lisas** estão localizados nas regiões mais profundas da camada reticular, em determinados lugares como a pele do **pênis** e **escroto** e na **aréola** em torno dos mamilos; a contração destes grupos de músculos enrugam a pele destas regiões. Outras fibras musculares lisas, denominadas **músculos eretores do pêlo**, estão inseridas nos folículos pilosos; a contração destes músculos levanta os pêlos quando o corpo está frio ou é exposto, repentinamente, a um ambiente frio, dando à pele um aspecto arrepiado. Além disso, um grupo especial de músculos estriados localizados na face, na parte anterior do pescoço e no couro cabeludo (os **músculos da expressão facial**) origina-se da fáscia superficial e insere-se na derme.

Pelo menos dois tipos de mecano-receptores encapsulados estão localizados nas partes mais profundas da derme: (1) os **corpúsculos de Pacini**, que respondem à pressão e às vibrações, e (2) os **corpúsculos de Ruffini**, que respondem a for-

gas tensesis. Estes últimos são mais abundantes na derme da sola dos pés.

Interface Epiderme-Derme

O entrelaçamento das cristas da epiderme com as cristas dérmicas é denominado rete apparatus.

O entrelaçamento das camadas epidérmica e dérmica se expressa na epiderme e é aparente na superfície da pele, especialmente das palmas das mãos e solas dos pés, onde ele é representado por vórtices, arcos e alças (dermatóglifos ou impressões digitais). Este entrelaçamento não é facilmente visualizado em cortes histológicos bidimensionais. Para esta finalidade, pode ser usado ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para quelar os íons cálcio (Ca^{2+}) dos hemidesmossomos possibilitando a dissociação da epiderme da derme. Tendo a epiderme sido dissociada da derme, a superfície tridimensional da camada papilar da derme pode ser examinada com o microscópio eletrônico de varredura.

A camada papilar apresenta **cristas dérmicas primárias**, paralelas à superfície e separadas por **sulcos primários**, que abrigam projeções da epiderme (ver Fig. 14.2). No centro de cada crista dérmica primária também há um **sulco secundário**, que recebe uma invaginação da epiderme denominada **cavilha interpapilar**. Ao longo desta e de outras cristas adjacentes ficam fileiras de **papilas dérmicas** com a parte superior arredondada, que se projetam em **concauidades** da epiderme, desta maneira entrelaçando firmemente a epiderme com a derme em sua interface. Na pele fina, a interface epiderme-derme é muito menos complexa, não possuindo um entrelaçamento tão profundo e tão generalizado.

Histofisiologia da Pele

Os queratinócitos produzem a proteína estrutural, a **queratina**, que forma filamentos de 10 nm no citoplasma dos queratinócitos. Já foram identificados aproximadamente 10 espécies diferentes de queratina, e quatro destas estão presentes na epiderme.

As células do estrato basal sintetizam duas das quatro queratinas, enquanto as células do estrato espinhoso sintetizam as outras duas, que tendem a formar feixes mais grosseiros de filamentos. As células do estrato espinhoso também produzem e depositam no aspecto citoplasmático de seu plasmalema a proteína **involucrina**. Além disso, as células do estrato espinhoso também formam os **grânulos revestidos por membrana**, que, posteriormente, liberam seu conteúdo, rico em lipídios, no espaço intercelular formando uma barreira **impermeabilizante**.

O maquinário de síntese de queratina é desligado, depois de os queratinócitos entrarem no estrato granuloso. Nesta camada, as células produzem **filagrina**, uma proteína que se acredita ajudar a reunir os filamentos em feixes mais grosseiros. Quando os queratinócitos chegam a este estrato, eles também se tornam permeáveis aos íons cálcio, que auxiliam a fazer a ligação transversal da involucrina com outras proteínas, formando assim uma camada resistente, abaixo do plasmalema. Enquanto os queratinócitos transitam pelo estrato granuloso e

passam para o estrato lúcido, as enzimas liberadas pelos lisossomos digerem as organelas e o núcleo. Quando, finalmente, as células chegam ao estrato córneo, elas já não mais estão vivas, não possuem organelas, e constituem carapaças resistentes cheias de feixes de filamentos de queratina.

O **fator de crescimento da epiderme (EGF)** e a **interleucina (IL-1 α)** influenciam o crescimento e o desenvolvimento dos queratinócitos, pelo menos em cultura de tecidos. Já o **fator de transformação do crescimento (TGF)**, ao contrário, suprime a proliferação e diferenciação dos queratinócitos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As **sardas** são pontos **hiperpigmentados** localizados nas áreas da pele expostas ao sol, especialmente nos indivíduos de pele clara, que se queimam com facilidade. Usualmente, as sardas aparecem aos 3 anos de idade e resultam do aumento da produção e acúmulo de melanina na área basal da epiderme sem que haja um aumento dos melanócitos. Elas tendem a desaparecer no inverno e escurecem com a exposição à luz ultravioleta.

A **psoríase** é uma doença caracterizada por lesões circunscritas causadas pela maior proliferação dos queratinócitos e por um ciclo celular acelerado (aumento da renovação [turnover] em até sete vezes), resultando no acúmulo de queratinócitos e do estrato córneo. As lesões são comuns no couro cabeludo, cotovelo e joelho, mas podem ocorrer em quase qualquer parte do corpo. Em alguns casos, as unhas também podem estar envolvidas. A psoríase é uma condição crônica, incurável mas controlável, cujos sintomas se exacerbam periodicamente e depois diminuem sem causa aparente.

As **verrugas** são crescimentos epidérmicos benignos causados por infecção pelo **papilomavírus**. A **hiperplasia** epidérmica resultante torna a epiderme mais espessa com descamação. O crescimento da derme traz capilares mais perto da superfície. As verrugas são comuns na infância, em adultos jovens e em pacientes **imunossuprimidos**.

O **carcinoma basocelular**, a **malignidade** humana mais comum, origina-se das **células do estrato basal** da epiderme e, usualmente, é causado pela exposição à radiação ultravioleta. Apesar de os carcinomas basocelulares usualmente não darem **metástases**, eles são destrutivos para o tecido local. Dos vários tipos de lesões que ocorrem, a mais comum é a da variedade nodular, caracterizada por uma **pápula** ou por um nódulo com uma "cratera" central deprimida que, eventualmente, se ulcera e forma uma **crosta**. Estas lesões são mais comuns na face, especialmente no nariz. A cirurgia é o tratamento usual e até 90% dos pacientes se recuperam sem seqüelas adicionais.

O **carcinoma de células escamosas**, o segundo mais comum dos cânceres de pele, origina-se dos queratinócitos da epiderme. Ele é invasivo localmente e pode dar **metástases**. Ele se caracteriza por uma placa ou nódulo hiperqueratótico **escamoso**, que sangra ou ulcera com frequência. Ele invade profundamente, o que leva a sua fixação aos tecidos subjacentes. Vários fatores podem

causar esta doença, inclusive radiação ultravioleta, irradiação-x, fuligem, carcinógenos químicos e arsênico. As lesões são mais comuns na cabeça e pescoço. O tratamento de escolha usual é a cirurgia.

Glândulas da Pele

As glândulas da pele incluem glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, glândulas sebáceas e a glândula mamária (um tipo de glândula sudorípara modificado e altamente especializado). A glândula mamária é descrita no Cap. 20.

Glândulas Sudoríparas Écrinas

As glândulas sudoríparas écrinas são abundantes em toda a pele e liberam seu produto de secreção, o suor, através do método merócrino de secreção.

As **glândulas sudoríparas écrinas** têm cerca de 0,4 mm de diâmetro e estão situadas na pele da maior parte do corpo. Seu número chega a 3 ou 4 milhões e elas constituem órgãos importantes da **termorregulação**. As glândulas sudoríparas écrinas formam-se como **invaginações** do epitélio da crista dérmica que cresce penetrando na derme; sua porção profunda torna-se a parte secretora da glândula sudorípara. Estas glândulas, que começam a funcionar logo após o nascimento, excretam suor e podem formar até 10 L de suor por dia em condições extremas em pessoas muito ativas envolvidas em exercícios vigorosos.

As glândulas sudoríparas écrinas são **glândulas tubulosas simples enoveladas** localizadas na parte profunda da derme, ou na hipoderme subjacente (Figs. 14.7 e 14.8). A porção secretora da glândula continua-se com um **duto** delgado, tortuoso, que cruza a derme e a epiderme **abrindo-se** na superfície da pele através do **poro sudoríparo**. As glândulas sudoríparas écrinas são **merócrinas** quanto ao modo de liberar seu produto de secreção. As glândulas écrinas são **inervadas** por fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático.

Unidade Secretora

A parte secretora destas glândulas é descrita como um epitélio cubóide simples a colunar baixo composto por células escuras e células claras; entretanto, alguns pesquisadores consideram a porção secretora como tendo um epitélio **pseudo-estratificado**.

CÉLULAS ESCURAS (CÉLULAS MUCÓIDES)

As células escuras revestem a luz da unidade secretora e secretam uma substância rica em muco.

As **células escuras** assemelham-se a um cone invertido, cuja extremidade larga reveste a luz. A extremidade estreita, que raramente chega à lâmina basal, adapta-se ajustando-se entre as células claras adjacentes. Na microscopia eletrônica observam-se algum R E G, numerosos ribossomos livres, mitocôndrios alongados e um complexo de Golgi bem desenvolvido. Grânulos de secreção moderadamente densos contendo glicoproteína estão situados no citoplasma apical das células escuras e a secreção destas células é de natureza **mucosa**.

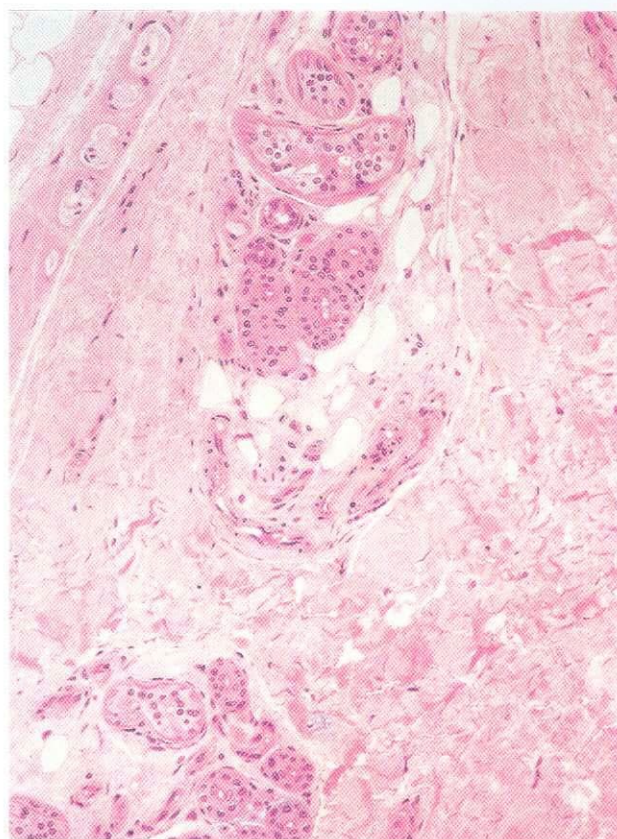


Fig. 14.7 Micrografia óptica de glândula sudorípara mostrando unidades secretoras e dutos (132X).

CÉLULAS CLARAS

As células claras não possuem grânulos de secreção; elas liberam uma secreção aquosa.

As **células claras** têm uma **área** apical estreita e uma base mais larga, que se estende até a lâmina basal. Ao contrário das células escuras, as células claras não contêm grânulos de secreção, mas contêm acúmulos de **glicogênio**; suas organelas são semelhantes às das células escuras, exceto por possuírem pouco R E G. A base das células claras apresenta invaginações tortuosas semelhantes às de outros tipos celulares envolvidos no transporte transepitelial. Por causa das células escuras, as células claras têm acesso limitado à luz da glândula; por isso, sua **secreção aquosa** passa por **canalículos intercelulares**, intercalados entre células claras adjacentes, onde ocorre mistura da secreção mucosa com a das células escuras.

CÉLULAS MIOEPITELIAIS

As células mioepiteliais, que envolvem a porção secretora da glândula, contêm actina e miosina, o que lhe dá uma capacidade contrátil.

As **células mioepiteliais**, que envolvem a porção secretora das glândulas sudoríparas écrinas, estão situadas por dentro da lâmina basal das células secretoras. O citoplasma das célu-

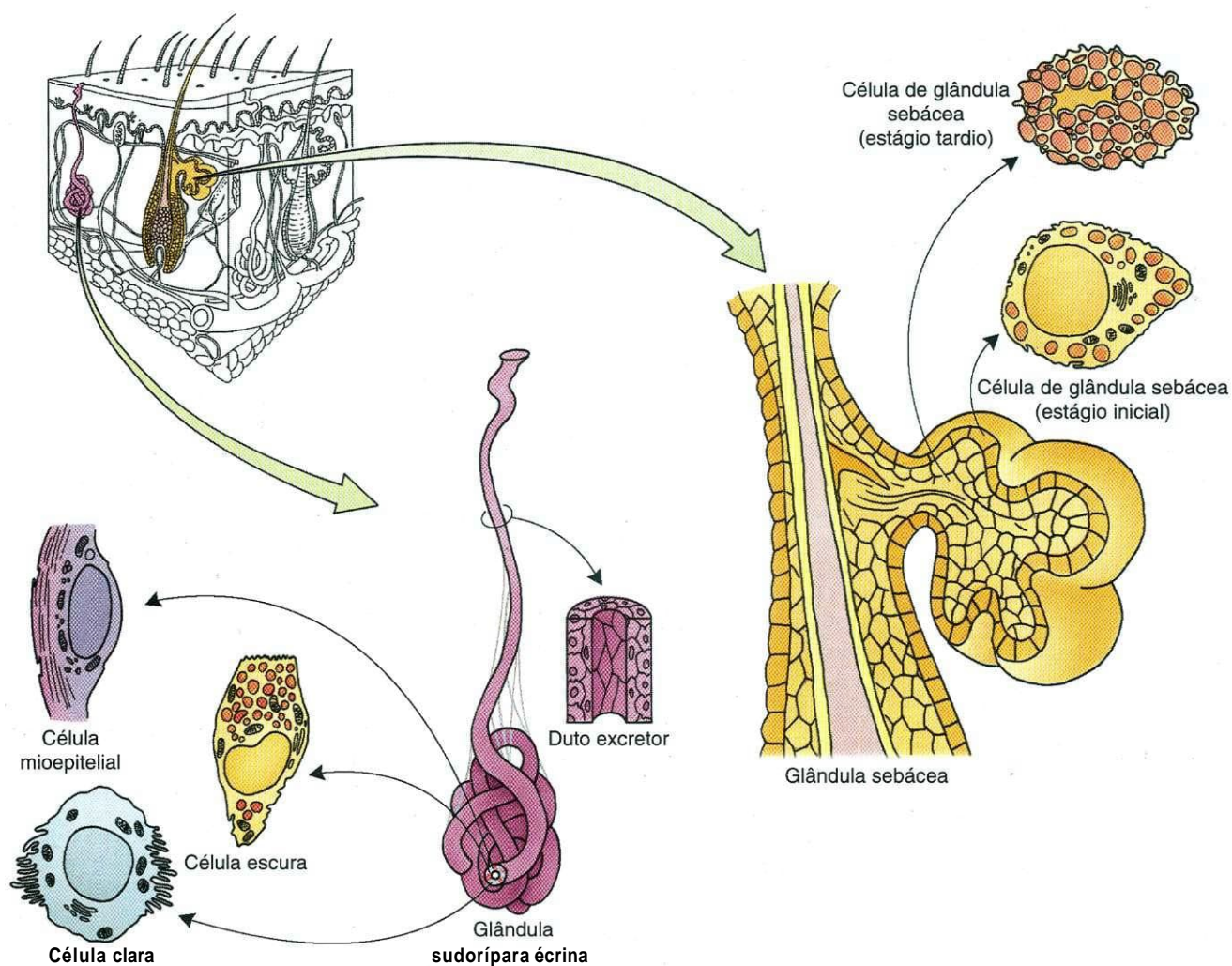


Fig. 14.8 Diagrama de uma glândula sudorípara écrina, uma glândula sebácea e das células que as constituem.

As mioepiteliais tem **filamentos de miosina**, assim como muitos filamentos de **actina** acidófilos fortemente corados, que dão a estas células uma capacidade de contrair-se. As contrações das células mioepiteliais ajudam a expulsar o fluido da glândula.

DUTO

O duto da glândula sudorípara écrina, composto por células basais e células da luz (superficiais), é altamente retorcido e cruza a derme e a epiderme em seu trajeto para abrir-se na superfície da pele.

O duto da glândula sudorípara écrina é contínuo com a unidade secretora situada mais profundamente, estreita-se ao percorrer a derme em seu trajeto para a superfície da pele. O duto é composto por um epitélio cubóide estratificado constituído por duas camadas (ver Figs. 14.7 e 14.8). As **células da camada basal** têm um núcleo grande, heterocromático, e abundantes mitocôndrios. As **células da camada superficial** têm um núcleo de forma irregular, citoplasma escasso, somente algumas organelas e uma trama terminal imediatamente abaixo da membrana plasmática apical.

Ao cruzar a derme, o duto segue um trajeto helicoidal. Quando o duto chega à epiderme, os queratinócitos envolvem o duto, que se dirige para o poro sudorífero. O fluido secretado pela porção secretora da glândula é semelhante ao plasma sanguíneo, no que diz respeito ao equilíbrio dos eletrólitos, incluindo cloreto de potássio e de sódio, assim como amônia e uréia. Entretanto, a maior parte dos íons potássio, sódio e cloretos é reabsorvida pelas células do duto durante a passagem da secreção por sua luz. As células do duto secretam na luz íons, uréia, ácido láctico e algumas drogas.

Glândulas

Sudoríparas

Apócrinas

As glândulas sudoríparas apócrinas são encontradas somente na axila, aréola dos mamilos e região anal, e podem representar glândulas odoríferas vestigiais.

As **glândulas sudoríparas apócrinas** somente são encontradas em alguns locais: axila, aréola do mamilo e região anal. As glândulas sudoríparas apócrinas modificadas constituem as **glândulas ceruminosas (de cera)** do canal auditivo externo e as **glândulas de Moll** das pálpebras. As glândulas sudorípa-

ras apócrinas são muito maiores do que as glândulas sudoríparas *écrinas*, chegando a ter 3 mm de diâmetro. Estas glândulas estão contidas na parte mais profunda da derme e na hipoderme. Ao contrário dos dutos das glândulas sudoríparas *écrinas*, que se abrem na superfície da pele, os dutos das glândulas sudoríparas apócrinas abrem-se nos canais dos folículos pilosos acima da entrada dos dutos das glândulas sebáceas.

As células secretoras das glândulas apócrinas formam um epitélio simples de cubóide a colunar baixo. Quando a luz da glândula está cheia com produto de secreção, estas células podem tornar-se *pavimentosas*. A luz destas glândulas é muito maior do que a das glândulas *écrinas*, e as células secretoras contêm grânulos que estão isolados da membrana apical pela presença de uma rede terminal proeminente. O produto de secreção *viscoso* das glândulas apócrinas é inodoro, ao ser secretado, mas apresenta um odor distinto ao ser metabolizado por bactérias. Células mioepiteliais envolvem a porção secretora das glândulas sudoríparas apócrinas e ajudam a expulsar o produto de secreção para o duto da glândula.

As glândulas sudoríparas apócrinas originam-se do epitélio dos folículos pilosos como um broto epitelial que forma uma glândula. A secreção das glândulas apócrinas está sob influência hormonal e somente começa na puberdade. Sua *inervação* é dada por fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Por causa da semelhança de sua localização, sua histologia e pelo fato de o odor ser mais provavelmente causado pelo metabolismo bacteriano do ácido 3-metil-1-2 hexanóico (um ácido volátil semelhante a sinais de feromônios), especula-se que as glândulas sudoríparas apócrinas evoluíram de glândulas secretoras de atraveses sexuais de animais inferiores. Uma nota interessante, as glândulas sudoríparas apócrinas das mulheres passam por mudanças cíclicas, que parecem estar relacionadas ao ciclo menstrual, sendo que as células secretoras e a luz aumentam antes do período *pré-menstrual* e diminuem durante a *menstruação*.

O nome dado a estas glândulas sudoríparas especiais, glândulas sudoríparas apócrinas, sugere que sua secreção contém uma parte do citoplasma das células secretoras. Apesar de alguns pesquisadores sugerirem que estas células liberam sua secreção pelo método *apócrino*, a maioria dos pesquisadores relata que, a despeito de seu nome, as glândulas sudoríparas apócrinas liberam seu produto de secreção através do modo *merócrino* de secreção.

Glândulas Sebáceas

- As glândulas sebáceas secretam uma substância oleosa denominada sebo, que mantém a maleabilidade da pele.

Com exceção das palmas das mãos, solas dos pés e lados dos pés abaixo da linha de pelos, as glândulas sebáceas são encontradas por todo o corpo, contidas na derme e hipoderme. Estas glândulas são mais abundantes na face, couro cabeludo e fronte. O produto de secreção das glândulas sebáceas, o sebo, é uma mistura oleosa, semelhante à *cera*, constituída por colesterol, triglicerídios e restos de células secretoras. Acredita-se que o sebo facilite a manutenção da textura adequada da pele e a flexibilidade dos *pêlos*.

Do mesmo modo que as glândulas sudoríparas apócrinas, as glândulas sebáceas são anexos dos folículos pilosos. Os dutos

das glândulas sebáceas abrem-se no terço superior do canal do folículo piloso, onde lançam seu produto de secreção revestindo a haste do pêlo e, finalmente, a superfície da pele (ver Fig. 14.8). Em algumas regiões do corpo sem folículos pilosos (i.e., lábios, glândula do *pênis*, *aréola* dos mamilos, pequenos lábios e superfície mucosa do prepúcio), os dutos das glândulas abrem-se na superfície da pele onde lançam sua secreção. As glândulas sebáceas estão sob a influência dos hormônios sexuais e aumentam muito sua atividade, após a puberdade.

As glândulas sebáceas são lobulares com grupos de *ácinos* que se abrem em um único duto curto. Cada *ácino* é composto por pequenas células basais situadas na periferia (apoiadas na lâmina basal), que envolvem células redondas, maiores, e que preenchem o restante do ácino (Fig. 14.9). As células basais têm um núcleo esférico e retículo endoplasmático (RE) liso e granular, *ghcogênio* e gotículas de lipídio. Estas células passam por divisões celulares formando mais células basais e células redondas maiores. As células maiores têm RE liso abundante e seu citoplasma está cheio de gotículas de gordura. A região central do ácino está cheia de células em diferentes estágios de degeneração. Estas células, de coloração clara, somente mostram faixas de citoplasma, um núcleo *pícnótico* fortemente corado, *plasmalema* roto e gotículas de lipídio *coalescentes*. A síntese de lipídio continua durante um curto espaço de tempo, seguido pela necrose das células e pela liberação dos lipídios e restos celulares, que formam o produto de secreção (i.e., secreção *holócrina*). O produto de secreção é liberado em um duto revestido por epitélio *pavimentoso* estratificado, contínuo com o canal do folículo piloso.

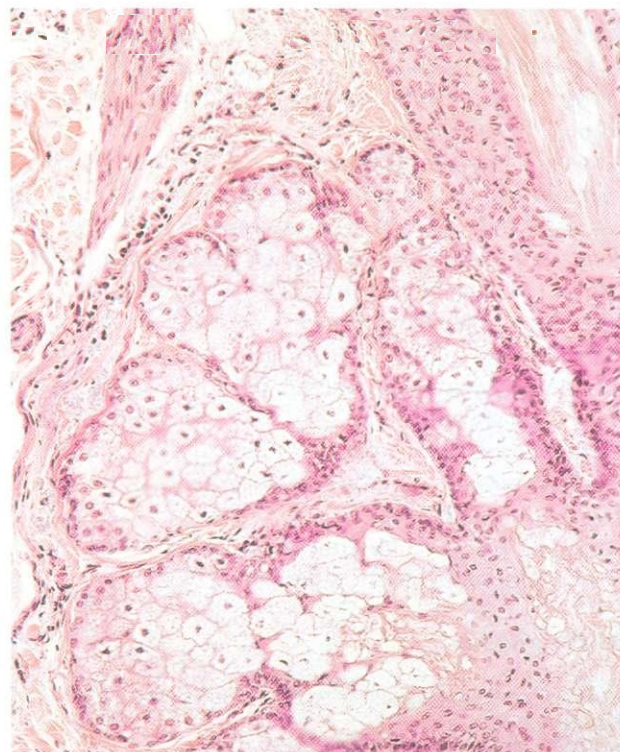


Fig. 14.9 Microscopia óptica de uma glândula sebácea humana e do músculo eretor do pêlo (132×).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **acne**, a doença mais comum vista pelos dermatologistas, é uma doença inflamatória crônica envolvendo glândulas sebáceas e folículos pilosos. A obstrução resultante da compactação de sebo e de restos de queratina no folículo piloso é uma causa de lesões agudas. Bactérias anaeróbicas, situadas perto desta obstrução, podem contribuir para a formação do acne, apesar de não ter sido esclarecido o papel destas bactérias. Entretanto, a eficácia de antibióticos no tratamento do acne dá apoio à idéia do envolvimento bacteriano na sua **patogênese**. Esta doença é mais severa em meninos, comumente tem início dos 9 aos 11 anos, quando níveis crescentes de hormônios sexuais começam a acumular-se nas glândulas sebáceas. Usualmente, o acne acaba nos últimos anos da puberdade, mas pode não terminar antes da quarta década de vida. Em algumas pessoas, o acne só tem início quando elas se tornam adultas.

Pêlos

Os **pêlos** são estruturas filamentosas **queratinizadas**, que se projetam da superfície da epiderme da pele (ver Fig. 14.1). Os pêlos crescem na maior parte do corpo, exceto na superfície livre, vermelha, dos lábios, palmas e lados das mãos, solas e lados dos pés, dorso das falanges distais dos dedos e dos artelhos, glândula do **pênis**, glândula do clitoris, pequenos lábios e lado vestibular dos grandes lábios.

No corpo humano, há dois tipos de pêlos. Os pêlos macios, delicados, curtos e claros (**p.ex.**, os que cobrem as pálpebras) denominados **pêlos velos**; os pêlos duros, grandes, grosseiros, longos e escuros (**p.ex.**, os do couro cabeludo e das sobrancelhas) denominados **pêlos terminais**. Além disso, pêlos muito delicados, denominados **lanugo**, estão presentes no feto.

Nos seres humanos, o número de pêlos é essencialmente o mesmo que nos outros primatas, mas a maioria dos pêlos do ser humano é do tipo delicado, enquanto os pêlos grosseiros predominam nos outros primatas. Os pêlos humanos não dão um isolamento térmico como os pêlos dos animais, em vez disso, **os** pêlos humanos funcionam recebendo sensações táteis, tais como os estímulos que deformam um pêlo, transmitidos pela haste do pêlo para os nervos sensitivos que envolvem o **folículo piloso**.

O crescimento ótimo dos pêlos ocorre dos 16 aos 46 anos de idade; depois dos 50, o crescimento dos pêlos começa a diminuir. Durante a gravidez, o crescimento dos pêlos é normal; após o parto, o ciclo de crescimento dos pêlos fica deprimido e aumenta, temporariamente, a perda de pêlos.



Fig. 14.10 Micrografia óptica de um corte longitudinal de um folículo piloso mostrando a raiz e a papila do pêlo (122×).

hipoderme, ou **ambas**. Os folículos pilosos estão envolvidos por acúmulos densos de tecido conjuntivo fibroso pertencente à derme (Fig. 14.10). Uma membrana basal espessa, a **membrana vítrea**, separa a derme do epitélio do folículo piloso (Fig. 14.11). A porção terminal, expandida, do folículo piloso, a **raiz do pêlo**, possui uma endentação, cuja **concavidade** está adaptada à forma da **papila dérmica** que a ocupa. Juntas, raiz do pêlo e papila dérmica formam o **bulbo do pêlo**. A papila dérmica é rica em capilares que fornecem nutrientes e oxigênio para as células do folículo piloso. A papila dérmica também age como uma força indutora que controla a atividade fisiológica do folículo piloso.

O conjunto das células que compõem a raiz do pêlo é denominado **matriz**. A proliferação das células da matriz é responsável pelo crescimento do pêlo; portanto, elas **são** homólogas do estrato basal da epiderme. As camadas externas do epitélio do folículo formam a **bainha externa da raiz**, composta por uma camada simples de células, no bulbo do pêlo, e por várias camadas de células, perto da superfície da pele (Fig. 14.12).

A bainha externa da raiz envolve várias camadas de células derivadas da epiderme, a **bainha interna da raiz**, constituída por três componentes: (1) uma fileira única externa de células cubóides, a **camada de Henle**, que está em contato com a camada mais interna de células da bainha externa da raiz; (2) uma ou duas **camadas** de células achatadas que **formam** a **camada de Huxley**; e (3) a **cutícula interna da raiz**, formada por células que se sobrepõem como escamas e cuja extremidade livre projeta-se em direção da base do folículo piloso. A bainha interna da raiz termina no ponto em que o duto da glândula sebácea se prende ao folículo piloso (ver Fig. 14.12).

Folículos Pilosos

Os folículos pilosos originam-se da epiderme e invadem a derme e a hipoderme.

Os **folículos pilosos**, os órgãos nos quais os pêlos se formam, também se originam da epiderme que invade a derme, a



Fig. 14.11 Micrografia óptica de folículos pilosos em corte transversal (132X). Observar a bainha externa da raiz (E), a bainha interna da raiz (I) e o córtex (C).

A haste do pêlo é um filamento longo e delicado, que se estende à superfície da epiderme e a ultrapassa (Fig. 14.13). Ela é composta por três regiões: **medula**, **córtex** e a **cutícula do pêlo**. Ao proliferarem e se diferenciarem, as células da matriz da raiz do pêlo movem-se em direção da superfície da pele, formando a haste do pêlo. As células da parte central da matriz são as mais próximas da papila dérmica subjacente e, portanto, são as mais influenciadas por esta; as células situadas cada vez mais na periferia do centro da matriz são progressivamente menos influenciadas pela papila dérmica. São as seguintes as camadas do folículo, que se originam de diferentes células da matriz:

- 1 As células *mais centrais* da matriz dão origem a **células grandes**, vacuolizadas, que formam o eixo central da haste do pêlo (a **medula**). Esta camada somente está presente no pêlo grosso.
- 2 As células da matriz *um pouco mais periféricas* ao centro tornam-se o **córtex** do pêlo.
- 3 As células *ainda mais periféricas* tornam-se a **cutícula** do pêlo.
- 4 As *mais periféricas* das células da matriz transformam-se nas células da **bainha interna da raiz**.

Ao serem deslocadas para a superfície, as células do córtex sintetizam abundantes **filamentos de queratina e grânulos**

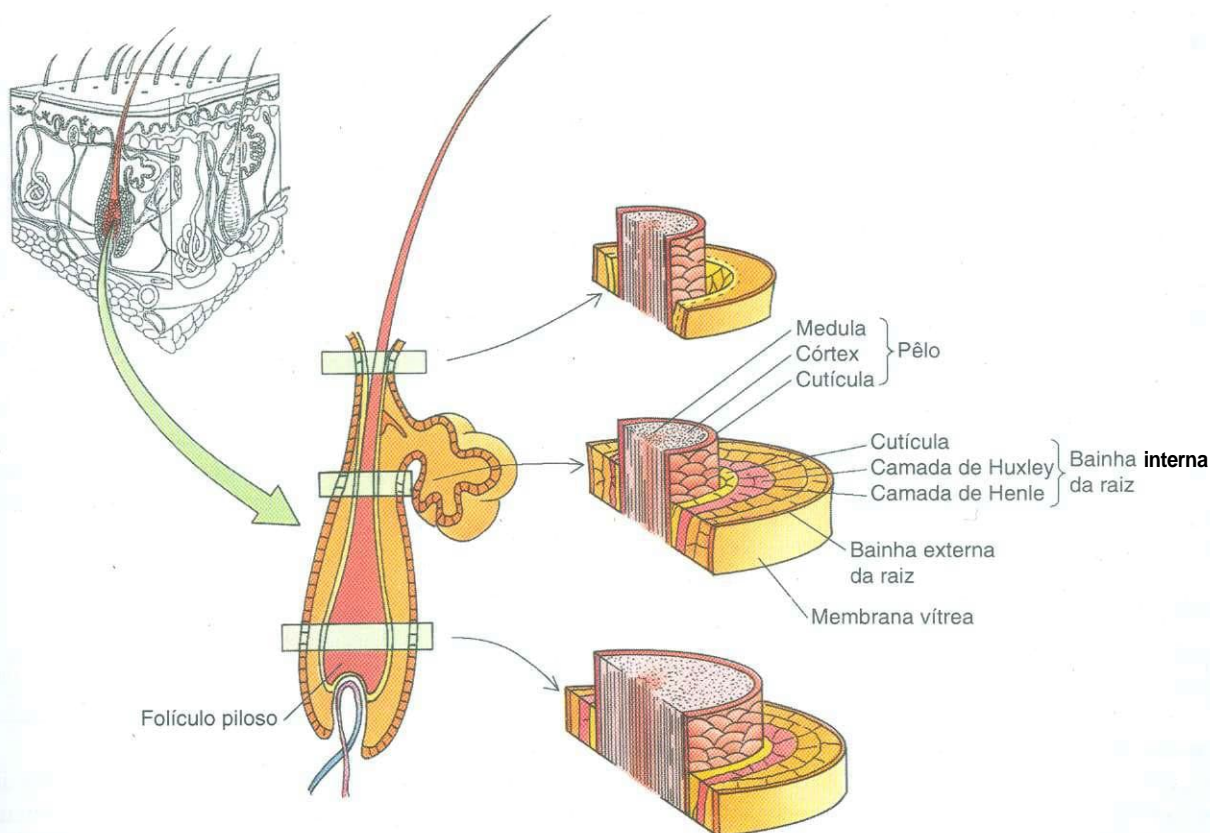


Fig. 14.12 Desenho esquemático de um folículo piloso.

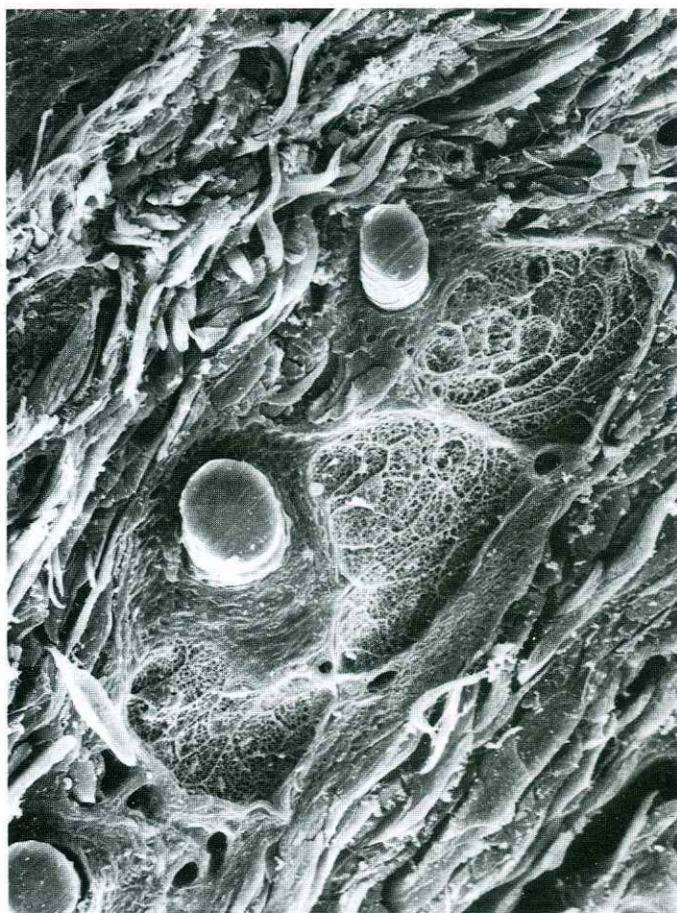


Fig. 14.13 Micrografia eletrônica de varredura do couro cabeludo de macaco mostrando três hastes de pêlos e suas glândulas sebáceas envolvidas por tecido conjuntivo denso não modelado da derme (235X). (De Leeson TS, Leeson CR, e Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

de tricoialina (semelhantes aos grânulos de queratoialina da epiderme). Estes grânulos coalescem formando uma substância amorfa na qual estão contidos os filamentos de queratina. Grandes **melanócitos**, com longos prolongamentos dendríticos, que transferem **melanosomos** para as células do córtex, estão dispersos entre as células da matriz mais próximas da papila dérmica. Os melanosomos permanecem nestas células dando ao pêlo uma cor que se baseia na quantidade de melanina presente. Com a idade, os melanócitos perdem gradualmente sua capacidade de produzir **tirosinase**, que é essencial para a produção da melanina, e o pêlo torna-se cinzento.

Músculo Eretor do Pêlo

O músculo eretor do pêlo é um músculo liso que se estende da metade da haste do folículo piloso para a camada papilar da derme.

O **músculo eretor do pêlo** está preso à bainha de tecido conjuntivo, que envolve o folículo piloso, e à camada papilar da derme (ver Fig. 14.1). Este músculo liso prende-se ao folículo piloso acima de sua metade em um ângulo oblíquo. A contração deste músculo deprime a pele na porção acima de sua

ligação e eleva a haste do pêlo, assim como a pele em torno da haste do pêlo, o que deixa a pele "erizada". Isto é facilmente observado quando uma pessoa sente frio ou leva um susto repentino.

Histofisiologia do Pêlo

O pêlo cresce a uma velocidade média de cerca de 1 cm/mês, mas o crescimento do pêlo não é contínuo. O ciclo de crescimento do pêlo é constituído por três fases sucessivas: (1) o período de crescimento, a **fase anágeno**; (2) um curto período de involução, a **fase catágeno**; e (3) a fase final de descanso, a **fase telógeno**, na qual o pêlo maduro, envelhecido se desprende (cai ou é arrancado). Os pêlos que se desprendem desta maneira são denominados **pêlos em bastão**, pois eles retêm sua raiz em forma de bastão. Logo depois, um novo pêlo é formado pelo folículo piloso e recomeça o ciclo de crescimento do pêlo.

A duração do ciclo de crescimento do pêlo varia nas diferentes áreas do corpo. Por exemplo, a duração de um pêlo da axila é, grosso modo, de 4 meses, enquanto os cabelos do couro cabeludo podem permanecer na fase anágeno por até 6 anos e na fase telógeno por 4 meses.

Os folículos pilosos de algumas regiões do corpo respondem aos hormônios sexuais masculinos. Por este motivo, na puberdade os homens começam a formar pêlos terminais, mais pigmentados, no queixo, face e lábio superior. Apesar de as mulheres possuírem o mesmo número de folículos pilosos nestas regiões, nelas estes pêlos permanecem do tipo velo. Entretanto, na puberdade, em ambos os sexos, pêlos terminais, grosseiros e fortemente pigmentados começam a formar-se nas regiões da axila e púbica.

Os processos de queratinização dos pêlos e da pele, apesar de serem semelhantes, de um modo geral, diferem em alguns aspectos. As camadas superficiais de células da epiderme formam uma **queratina mole** constituída por filamentos de queratina contidos em filagrina; as células queratinizadas descamam continuamente. Nos pêlos, ao contrário, a queratinização não somente forma uma **queratina dura**, constituída por filamentos de queratina contidos dentro de tricoialina, mas as células queratinizadas não descamam; em vez disso, elas se acumulam tornando-se comprimidas e duras.

A disposição das células que compõem a cutícula do pêlo e a cutícula da bainha interna da raiz faz com que as bordas livres em oposição das células destas duas camadas fiquem entrelaçadas tornando difícil retirar a haste do pêlo de seu folículo piloso (Fig 14.14).

Unhas

As unhas são formadas por células epiteliais queratinizadas dispostas em placas de queratina dura.

As **unhas**, situadas na falange distal dos dedos e dos artelhos, são formadas por placas de células epiteliais, fortemente queratinizadas, que formam a **placa ungueal**, situada sobre a epiderme denominada **leito ungueal** (Fig. 14.15). As unhas ori-

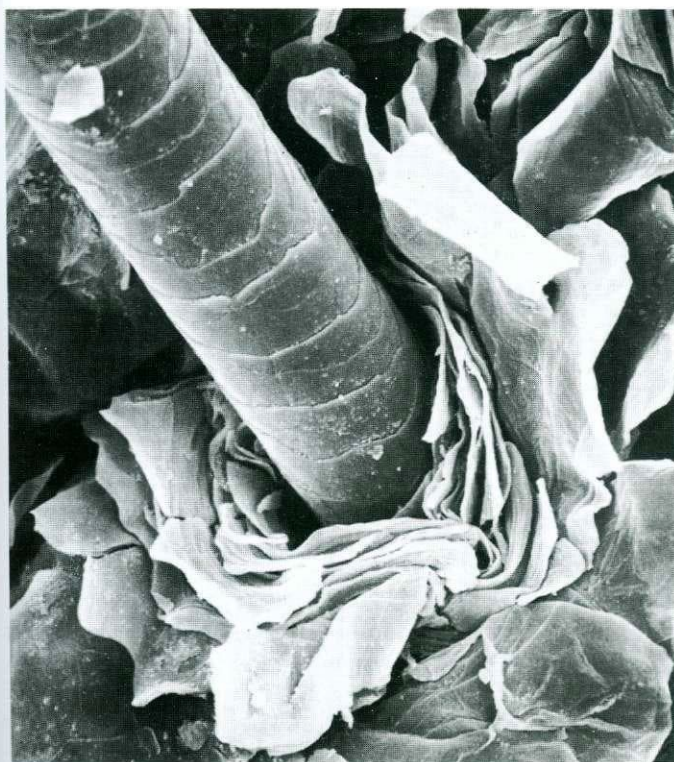


Fig. 14.14 Microscopia eletrônica de varredura de um pêlo do couro cabeludo de macaco (1.115X). (De Leeson TS, Leeson CR, e Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

ginam-se de células da **matriz da unha**, que proliferam e se tornam queratinizadas. A matriz da unha, uma região da **raiz da unha**, está situada abaixo da **prega ungueal proximal**. O estrato córneo da prega proximal da unha forma o **eponíquio (cutícula)**, que se estende pela unha da extremidade proximal até cerca de 0,5 a 1 mm. Lateralmente, a pele dobra-se para

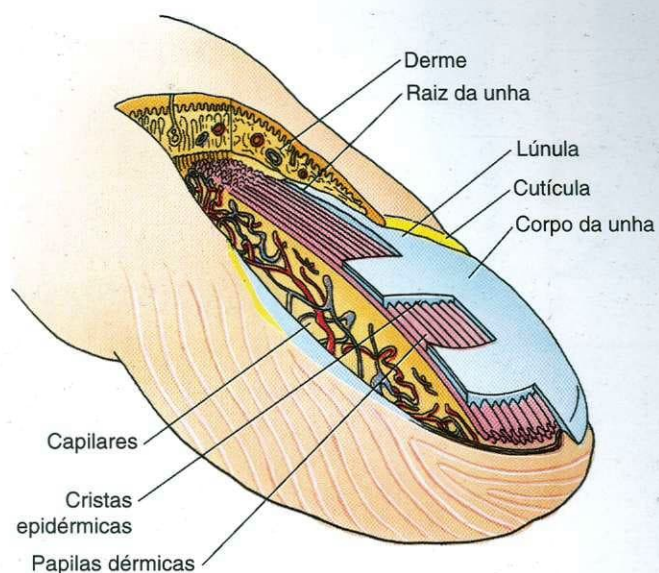


Fig. 14.15 Diagrama da estrutura da unha do polegar.

baixo, como as **pregas laterais da unha**, formando os **sulcos laterais da unha**; a epiderme continua por baixo da placa ungueal como o **leito ungueal**, e a placa ungueal ocupa a posição (e função) do estrato córneo.

A **lúnula**, um crescente branco, é observada na extremidade proximal da unha. A extremidade **distal** da placa ungueal não está presa ao leito ungueal, que se torna contínuo com a pele da ponta do dedo (ou do artelho). Perto desta junção fica um acúmulo do estrato córneo denominado **hiponíquio**. As unhas dos dedos crescem continuamente na velocidade de cerca de 0,5 mm/semana; as unhas dos artelhos crescem um pouco mais lentamente. A translucidez das unhas constitui uma indicação rápida da saúde de uma pessoa; o rosa indica um suprimento sanguíneo bem oxigenado.

Sistema Respiratório

O sistema respiratório, constituído pelos pulmões e por uma sequência de vias aéreas que conduzem para o meio ambiente externo, funciona fornecendo oxigênio (O_2) para as células do corpo e eliminando dióxido de carbono (CO_2) das células do corpo. Para realizar este objetivo, é necessária a execução dos quatro seguintes eventos distintos, coletivamente denominados respiração:

- Movimento de ar para dentro e para fora dos pulmões (**respiração** ou **ventilação**)
- Troca de O_2 do ar inspirado pelo dióxido de carbono do sangue (**respiração externa**)
- a Transporte de O_2 e CO_2 , para e das células (**transporte de gases**)
- * Troca de CO_2 por O_2 na proximidade das células (**respiração interna**)

Os dois primeiros eventos, ventilação e respiração externa, ocorrem dentro dos limites do sistema respiratório. O sistema circulatório efetua o transporte dos gases. A respiração interna se dá nos tecidos de todo o corpo.

O sistema respiratório está subdividido em duas porções principais, uma porção condutora e uma porção respiratória. A **porção condutora**, situada dentro e fora dos pulmões, transporta ar do meio externo para os pulmões. A **porção respiratória**, localizada estritamente dentro dos pulmões, funciona na troca efetiva de oxigênio por dióxido de carbono (respiração externa). As principais características destas duas porções estão apresentadas no Quadro 15.1.

PORÇÃO CONDUTORA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A porção condutora do sistema respiratório transporta ar de e para a porção respiratória do sistema respiratório.

A **porção condutora** do sistema respiratório, apresentada em ordem de fora para dentro do pulmão, é constituída pela cavidade nasal, boca, nasofaringe, faringe, laringe, traquéia, brônquios primários, brônquios secundários (brônquios lobares), brônqui-

os terciários (brônquios segmentares), bronquíolos e bronquíolos terminais. Estas estruturas não somente transportam mas também filtram, umedecem e aquecem o ar inspirado antes de este chegar à porção respiratória dos pulmões.

As vias aéreas são mantidas abertas por uma combinação de osso, cartilagem e elementos fibrosos. Durante a inspiração, ao avançar pelas vias aéreas, o ar encontra um sistema ramificado de túbulos. Apesar de o diâmetro da luz de cada túbulo que sucede ao anterior diminuir, o diâmetro transversal total dos vários ramos aumenta a cada nível de ramificação. Consequentemente, a velocidade do fluxo de ar para um determinado volume de ar inspirado diminui à medida que este avança em direção da porção respiratória.

Cavidade Nasal

O septo nasal, cartilaginoso e ósseo, divide a **cavidade nasal** nas metades direita e esquerda. Lateralmente, cada metade da cavidade nasal é limitada por uma parede óssea e pela ala (asa), cartilaginosa, do nariz; a cavidade nasal se comunica como exterior, anteriormente, através da **narina**, e com a nasofaringe através das **cóanas**. Da parede óssea lateral projetam-se três prateleiras ósseas delgadas, curvadas para baixo, situadas uma acima da outra: as **conchas nasais** superior, média e inferior.

Porção Anterior da Cavidade Nasal (Vestíbulo)

Próximo das narinas, a porção anterior da cavidade nasal é dilatada sendo denominada **vestíbulo**. Esta região é revestida pela pele e tem **vibrissas**, pêlos rígidos e curtos, que impedem a entrada das partículas maiores de pó na cavidade nasal. A derme do vestíbulo contém numerosas glândulas sebáceas e sudoríparas. Muitos feixes de colágeno prendem a derme ao pericôndrio dos segmentos de cartilagem hialina que formam o esqueleto de sustentação da asa.

Aspecto Posterior da Cavidade Nasal

Com exceção do vestíbulo e da região olfativa, a cavidade nasal é revestida por epitélio colunar pseudo-estratifica-

QUADRO 15.1 Principais Características do Sistema Respiratório

DIVISÃO	REGIÃO	SUSTENTAÇÃO	GLÂNDULAS	EPITÉLIO	TIPOS CELULARES	CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS
Condutora extrapulmonar	Vestíbulo nasal	Cartilagem hialina	Glândulas sebáceas e sudoríparas	Pavimentoso estratificado queratinizado	Epiderme	Vibrissas
	Cavidade nasal: respiratória	Cartilagem hialina e osso	Glândulas seromucosas	Respiratório	Basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e DNES	Tecido semelhante ao erétil
	Cavidade nasal: olfativa	Osso	Glândulas de Bowman (serosas)	Olfativo	Olfativas, de sustentação e basais	Vesícula olfativa
Condutora extrapulmonar	Nasofaringe	Músculo esquelético	Glândulas seromucosas	Respiratório	Basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e DNES	Tonsilas faríngeas e tubas de Eustáquio
	Laringe	Cartilagens hialina e elástica	Glândulas mucosas e seromucosas	Respiratório e pavimentoso estratificado não queratinizado	Basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e DNES	Epiglote, cordas vocais e pregas vestibulares
	Traquéia e brônquios primários	Cartilagem hialina e tecido conjuntivo colagenoso denso não modelado	Glândulas mucosas e seromucosas	Respiratório	Basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e DNES	Anéis em C e músculo traqueal (músculo liso) na adventícia
Condutora intrapulmonar	Brônquios secundários (intrapulmonares)	Cartilagem hialina e músculo liso	Glândulas seromucosas	Respiratório	Basais, caliciformes, ciliadas, em escova, serosas e DNES	Placas de cartilagem hialina e duas fitas de músculo liso com orientação helicoidal

Respiratória	Bronquíolos (primários)	Músculo liso	Ausência de glândulas	Colunar simples a cubóide simples	Células ciliadas e células de Clara (e células caliciformes ocasionais nos bronquíolos maiores)	Menos de 1 mm de diâmetro; fornecem ar para os lóbulos; duas fitas de músculo liso com orientação helicoidal
	Bronquíolos terminais	Músculo liso	Ausência de glândulas	Cubóide simples	Algumas células ciliadas e muitas células de Clara (ausência de células caliciformes)	Menos de 0,5 mm de diâmetro; fornecem ar para os ácinos pulmonares; pouco músculo liso
	Bronquíolos respiratórios	Pouco músculo liso e fibras de colágeno	Ausência de glândulas	Cubóide simples e pavimentoso simples muito delgado	Algumas células cubóides ciliadas, células de Clara e pneumócitos dos tipos I e II	Alvéolos nas paredes; os alvéolos têm abertura com esfíncteres de músculo liso
	Dutos alveolares	Fibras de colágeno do tipo III (reticulares) e esfíncteres de músculo liso dos alvéolos	Ausência de glândulas	Pavimentoso simples muito delgado	Pneumócitos do tipo I e tipo II dos alvéolos	Sem paredes próprias, somente uma sequência linear de alvéolos
	Sacos alveolares	Fibras de colágeno tipo III e elásticas	Ausência de glândulas	Pavimentoso simples muito delgado	Pneumócitos do tipo I e tipo II	Grupos de alvéolos
	Alvéolos	Fibras de colágeno tipo III e elásticas	Ausência de glândulas	Pavimentoso simples muito delgado	Pneumócitos do tipo I e tipo II	200 μ m de diâmetro; têm macrófagos alveolares

DNES, sistema neuroendócrino difuso.

do ciliado, freqüentemente denominado **epitélio respiratório** (ver discussão sobre a traquéia, adiante). Nas regiões mais profundas da cavidade nasal, é grande a população de células caliciformes.

O tecido conjuntivo subepitelial (**lâmina própria**) é ricamente vascularizado, especialmente na região das conchas e no aspecto anterior do septo nasal, contendo grandes plexos arteriais e seios venosos. A lâmina própria tem muitas glândulas seromucosas e abundantes elementos linfóides, incluindo linfonodos ocasionais, mastócitos e plasmócitos. Os anticorpos produzidos pelos plasmócitos (imunoglobulinas IgA, IgE e IgG) protegem a mucosa nasal contra antígenos inspirados, assim como contra a invasão de micróbios.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Usualmente, o sangramento nasal ocorre na área de **Kiesselbach**, a região ântero-inferior do septo nasal, o local das anastomoses da irrigação arterial da mucosa nasal. O sangramento pode ser interrompido fazendo pressão sobre esta região ou enchendo a cavidade nasal com algodão.

Região Olfativa da Cavidade Nasal

A região olfativa compreende o epitélio olfativo e a lâmina própria subjacente, que contém as glândulas de Bowman e um rico plexo vascular.

O teto da cavidade nasal, constituído pelo aspecto superior do septo nasal, e a concha superior são revestidos por epitélio olfativo com 60 μm de espessura. A lâmina própria subjacente contém as glândulas de Bowman, que secretam fluido, um rico plexo vascular, e conjuntos de axônios provenientes das células olfativas do **epitélio olfativo**. Este epitélio olfativo, amarelo nas pessoas vivas, é constituído por três tipos de células: olfativas, de sustentação e basais (Fig. 15.1).

CÉLULAS OLFATIVAS

As células olfativas são neurônios bipolares cujo aspecto apical é modificado formando a vesícula olfativa e os cílios olfativos.

As **células olfativas** são neurônios bipolares cuja porção apical, a terminação distal de seu delgado dendrito, está modificada formando um bulbo, a **vesícula olfativa**, que se projeta acima da superfície das células de sustentação (Figs. 15.2 e 15.3). O núcleo destas células é esférico e está mais próximo da lâmina basal do que da vesícula olfativa. A maioria das organelas destas células fica próxima do núcleo.

A microscopia eletrônica de varredura mostra que de seis a oito cílios olfativos, longos e sem motilidade, se projetam da vesícula olfativa e se colocam sobre a superfície livre do epitélio. A microscopia eletrônica de transmissão destes cílios mostra um axonema com um padrão incomum, que se inicia como um anel periférico típico de nove **duplas** de microtúbulos circundando dois microtúbulos **únicos** (configuração 9 + 2), mas,

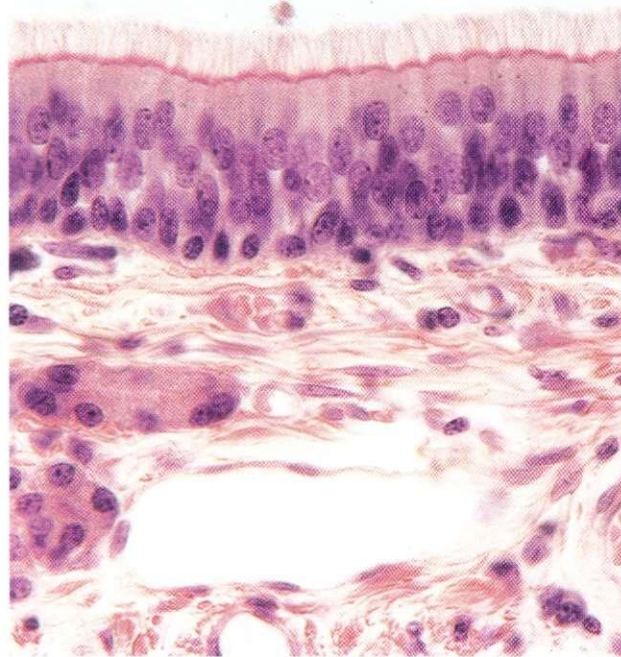


Fig. 15.1 Fotomicrografia da mucosa olfativa humana (540 \times).

distalmente, muda ficando composto por nove microtúbulos **únicos** rodeando os dois microtúbulos centrais.

A região basal da célula olfativa é constituída por seu **axônio**, que penetra na lâmina basal e une-se a axônios semelhantes formando feixes de fibras nervosas. Cada axônio, apesar de ser amielínico, tem uma bainha composta por células de Schwann. As fibras nervosas cruzam a placa cribriforme no teto da cavidade nasal estabelecendo sinapses com neurônios secundários no bulbo olfativo.

CÉLULAS DE SUSTENTAÇÃO E CÉLULAS BASAIS. As **células de sustentação** são células colunares, com 50 a 60 μm de altura, cujas porções apicais têm uma borda estriada constituída por microvilosidades. Seus núcleos, ovais, ficam no terço apical da célula, algo superficial em relação à localização dos núcleos das células olfativas. O citoplasma apical destas células tem **grânulos de secreção** contendo um pigmento amarelo, cor característica da mucosa olfativa. A microscopia eletrônica das células de sustentação mostra que elas formam complexos unitivos com a região da vesícula olfativa das células olfativas, assim como com as células de sustentação contíguas. A morfologia das células de sustentação não tem nenhuma característica particular, apesar de estas células apresentarem uma trama terminal de filamentos de actina. Acredita-se que estas células dêem sustentação física, nutrição e isolamento elétrico para as células olfativas.

As **células basais** são células basófilas, baixas, **piramidais**, cujo aspecto apical não alcança a superfície epitelial. Seus núcleos têm uma localização central, mas como estas células são curtas, os núcleos ocupam o terço basal do epitélio. As células basais têm considerável capacidade proliferativa e podem substituir tanto as células de sustentação como as olfativas. Em uma pessoa sadia, as células olfativas e as de sustentação têm um tempo de vida de menos de um ano.

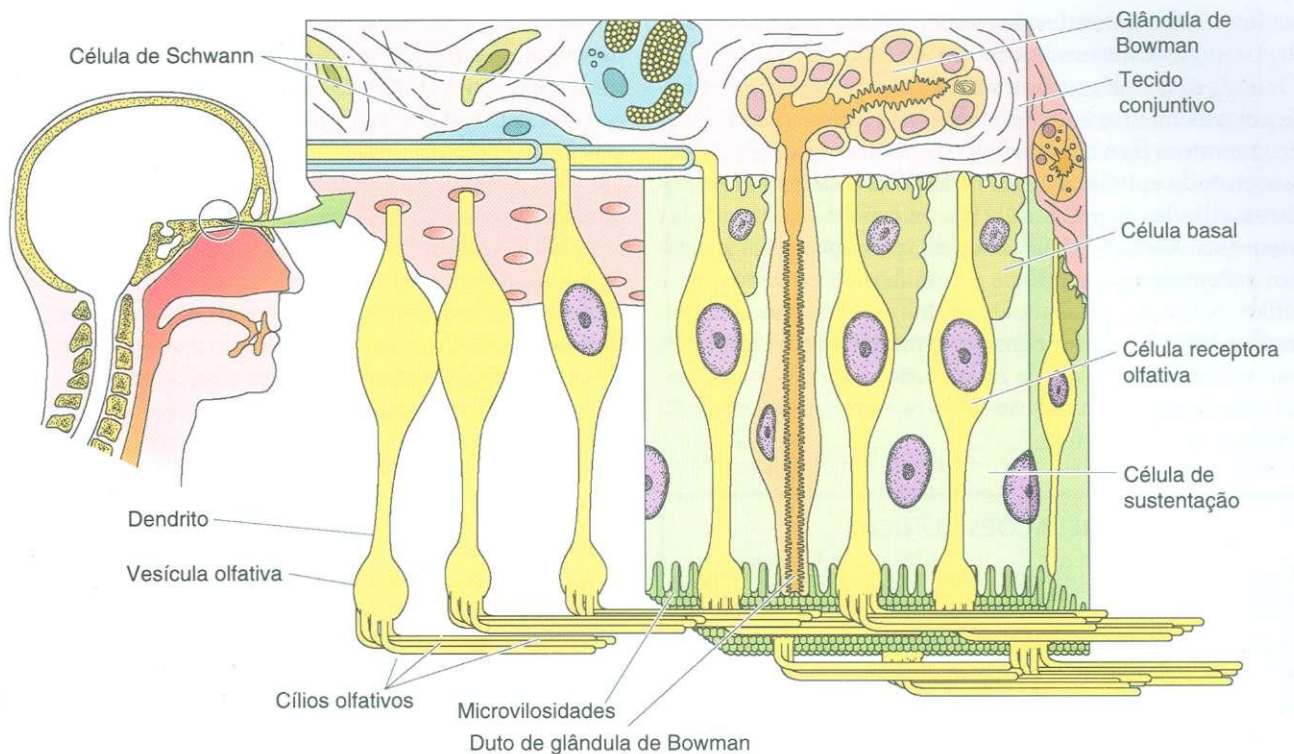


Fig. 15.2 Desenho esquemático do epitélio olfativo mostrando as células basais, olfativas e de sustentação.

LÂMINA PRÓPRIA. A lâmina própria da mucosa olfativa é constituída por tecido conjuntivo de frouxo a denso, não modelado, ricamente vascularizado e firmemente aderido ao periósteo. Ela contém numerosos elementos linfóides, assim como um conjunto de axônios das células olfativas, formando fascículos de fibras nervosas amielínicas. As glândulas de Bowman, que produzem uma secreção serosa, também constituem uma indicação de mucosa olfativa.

Histofisiologia da Cavidade Nasal

A mucosa nasal filtra, aquece e umidifica o ar inspirado e também é responsável pela percepção de odores.

A mucosa nasal, úmida, filtra o ar inspirado. Partículas, tais como as de poeira, são presas pelo muco produzido pelas células caliciformes do epitélio e pelas glândulas seromucosas da lâmina própria. O fluido seroso, produzido pelas glândulas seromucosas, fica situado entre o muco e o plasmalema apical das células epiteliais. Como os cílios das células colunares ciliadas não alcançam a camada de muco, seu movimento fica restrito à camada de fluido seroso. Ao se moverem no fluido aquoso, os cílios varrem junto o muco ("hidroplanagem") na interface dos dois fluidos. Desta maneira, os cílios levam as partículas presas no muco para a faringe onde são deglutidas ou expectoradas.

Além de filtrado, o ar também é aquecido e umedecido ao passar sobre a mucosa, que é mantida quente e úmida por sua rica vascularização. O aquecimento do ar inspirado é facilitado pela presença de uma extensa rede de fileiras de vasos arque-

ados agrupados em uma disposição ântero-posterior. Leitões capilares, originários destes vasos, se colocam logo abaixo do epitélio. O sangue flui para esta rede vascular indo da parte posterior para a anterior, em sentido antiparalelo ao fluxo do

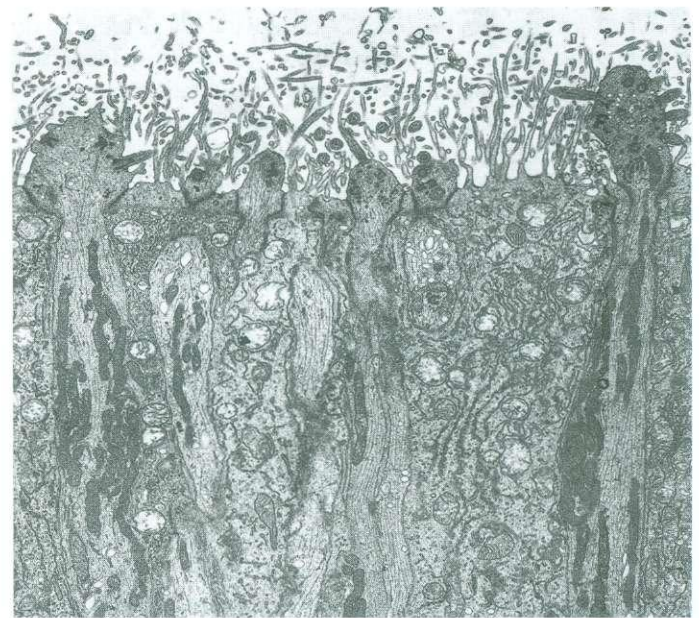


Fig. 15.3 Micrografia eletrônica de transmissão da região apical do epitélio olfativo de rato. Notar as vesículas olfativas e os cílios que se projetam delas (8.260X). (De Mendoza AS, Kihnel W: Postnatal changes in the ultrastructure of the rat olfactory epithelium: The supranuclear region of supporting cells. Cell Tissue Res 265:193-196, 1991. Copyright de Springer-Verlag.)

ar; assim, o calor é transferido continuamente para o ar inspirado por um mecanismo de contracorrente.

Os antígenos e alérgenos transportados pelo ar são combatidos pelos elementos linfóides da lâmina própria. A imunoglobulina secretora (IgA), produzida por plasmócitos, é transportada através do epitélio para a cavidade nasal pelas células colunares ciliadas e pelas células acinosas das glândulas seromucosas. A IgE, também produzida pelos plasmócitos, liga-se aos receptores para IgE do plasmalema de mastócitos e basófilos. A ligação subsequente de um antígeno ou alérgeno específico à IgE ligada faz com que o mastócito e o basófilo liberem vários mediadores da inflamação. Estes, por sua vez, agem sobre a mucosa nasal causando os sintomas associados a resfriados e à febre do feno.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A mucosa nasal está protegida contra a desidratação pelo fluxo sanguíneo alternado para os seios venosos da lâmina própria sob as conchas das cavidades nasais, direita e esquerda. A região de tecido semelhante ao erétil expande-se de um lado, quando os seios venosos ficam engurgitados com sangue reduzindo o fluxo de ar daquele lado. O vazamento de plasma dos seios e as secreções seromucosas das glândulas reidratam a mucosa aproximadamente a cada meia hora.

Irritantes químicos e partículas são removidos da cavidade nasal pelo reflexo do espirro. A expulsão súbita e explosiva de ar remove o irritante da passagem aérea.

O epitélio olfativo é responsável pela percepção de odores, e também dá uma contribuição importante para o sentido da discriminação do gosto. O mecanismo da percepção do odor é pouco conhecido, mas sabe-se que o plasmalema dos cílios olfativos de uma determinada célula olfativa tem numerosas cópias de uma determinada molécula receptora de odor. As moléculas de substâncias odoríferas dissolvidas no fluido seroso ligam-se a seu receptor específico. Quando o número limiar de receptores para odor é ocupado, a célula olfativa é estimulada gerando um potencial de ação, e a informação é transmitida através de seu axônio para o bulbo olfativo, uma projeção do sistema nervoso central, onde ela é processada. Os axônios das células olfativas fazem sinapse com os dendritos de 1 a 30 células mitrais situadas nas pequenas regiões esféricas do bulbo olfativo denominadas glomérulos. Quando o número limiar de impulsos chega à célula mitral, esta se despolariza e transmite o sinal para o córtex olfativo onde ele passa por outro processamento.

Cada glomérulo recebe estímulos (informação) de aproximadamente 2.000 neurônios olfativos, cada um específico para a mesma substância odorífera. Do mesmo modo que os antígenos, que podem ter vários epitopos, cada um dos quais se liga a um anticorpo específico, as substâncias odoríferas possuem várias pequenas regiões, cada uma das quais se liga a um receptor específico para um odor. Assim, uma determinada substância odorífera pode ligar-se a várias moléculas receptoras de

odor, ativando um certo número de neurônios olfativos e fornecendo informação para vários glomérulos. Apesar de haver somente cerca de 1.000 glomérulos, cada um recebendo informação relativa a uma única molécula receptora de odor, o córtex olfativo pode distinguir cerca de 10.000 aromas diferentes. Ele o faz reconhecendo informação proveniente da uma determinada combinação de glomérulos como constituindo um único aroma. Desta maneira, um determinado glomérulo pode participar do reconhecimento de vários aromas.

A fim de impedir que um único estímulo produza respostas repetidas, o fluxo continuado de fluido seroso das glândulas de Bowman limpa constantemente os cílios olfativos.

Seios Paranasais

Os ossos do crânio, etmóide, esfenóide, frontal e maxilar, contêm grandes espaços forrados com mucoperiósteo, os seios **paranasais** (nome dado por sua localização), que se comunicam com a cavidade nasal. A mucosa de cada seio é constituída por uma lâmina própria de tecido conjuntivo fundida com o periósteo. Esta delgada lâmina própria assemelha-se à da cavidade nasal contendo glândulas seromucosas assim como elementos linfóides. O revestimento de epitélio respiratório dos seios paranasais, como o da cavidade nasal, tem numerosas células colunares ciliadas cujos cílios varrem a camada de muco em direção da cavidade nasal.

Nasofaringe

A faringe começa na cóana e estende-se até a abertura da laringe. Esta cavidade, contínua, está subdividida em três regiões: (1) nasofaringe, superior, (2) faringe oral, média e (3) faringe **laríngea**, inferior. A nasofaringe está revestida por epitélio respiratório, enquanto as regiões oral e laríngea estão revestidas por epitélio pavimentoso estratificado. A lâmina própria é composta por tecido conjuntivo variando de frouxo a denso não modelado, vascularizado, contendo glândulas seromucosas e elementos linfóides. Ela se funde com o epimísio dos componentes do músculo esquelético da faringe. A lâmina própria do aspecto posterior da nasofaringe contém as tonsilas **faringeas**, uma coleção não encapsulada de tecido linfático descrito no Cap. 12.

Laringe

A laringe é responsável pela fonação e impede a entrada de comida e fluido no sistema respiratório.

A laringe, situada entre a faringe e a traquéia, é um tubo cilíndrico rígido, curto, com 4 cm de comprimento e aproximadamente 4 cm de diâmetro. Ela é responsável pela fonação e, durante a deglutição, impede a entrada de sólidos e líquidos no sistema respiratório. A parede da laringe é reforçada por várias cartilagens **hialinas** (a tireóide, ímpar, e as cartilagens cricóides e o aspecto inferior do par de aritenóides) e cartilagens **elásticas** (a epiglote, ímpar, e as cartilagens corniculadas

e cuneiformes, pares, e a região superior da cartilagem aritenóide). Estas cartilagens estão ligadas entre si por ligamentos, e os movimentos de umas em relação às outras são controlados por **músculos esqueléticos intrínsecos e extrínsecos**.

As cartilagens tireóide e cricóide formam a estrutura cilíndrica de sustentação da laringe, enquanto a epiglote constitui uma cobertura sobre o **ádito** (abertura) da laringe. Durante a respiração, a epiglote fica em posição vertical permitindo o fluxo de ar. Mas, durante a deglutição de comida, fluidos ou saliva, ela assume uma posição horizontal fechando o ádito laringeal. Entretanto, normalmente, mesmo na ausência da epiglote, o material deglutido ultrapassa a abertura da laringe. Ocasionalmente, as cartilagens aritenóides e corniculadas estão fundidas entre si e a maior parte dos músculos intrínsecos da laringe move as duas aritenóides uma em relação à outra e às cricóides.

A luz da laringe se caracteriza pela presença de duas pregas semelhantes a prateleiras, as pregas vestibulares, superiores, e as cordas vocais, inferiores. As **pregas vestibulares** são imóveis. Sua lâmina própria, constituída por tecido conjuntivo frouxo, contém glândulas seromucosas, células adiposas e elementos linfóides. A borda livre de cada **corda vocal** é reforçada por tecido conjuntivo denso modelado e por tecido elástico, o **ligamento vocal**. O músculo vocal, preso ao ligamento vocal, auxilia os outros músculos intrínsecos da laringe a alterar a tensão das cordas vocais. Estes músculos também regulam a largura do espaço entre as cordas vocais (a **rima glottidis**), desta maneira tornando possível regular com precisão a vibração das bordas livres induzida pelo ar expirado.

Durante a respiração silenciosa, as cordas vocais são abduzidas parcialmente (tracionadas para fora) e durante a inspiração forçada, são totalmente abduzidas. Entretanto, durante a fonação, as cordas vocais são fortemente aduzidas formando um espaço estreito entre elas. O movimento do ar contra as bordas das cordas vocais fortemente aduzidas produz e modula som (mas não a fala, que é formada por movimentos da faringe, palato mole, língua e lábios). Quanto mais longas e relaxadas as cordas vocais, tanto mais grave a altura do som. Como, após a puberdade, a laringe de um homem é maior do que a da mulher, os homens tendem a ter voz mais grave do que as mulheres.

A laringe é revestida por **epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado**, com exceção da superfície superior da epiglote e das cordas vocais, cobertas por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado. Os cílios da laringe batem em direção da faringe transportando muco e partículas presas em direção da boca, onde são expectorados ou deglutidos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **laringite**, a inflamação do tecido da laringe, incluindo as cordas vocais, impede a vibração livre das cordas vocais. As pessoas com laringite têm voz rouca ou somente conseguem sussurrar.

A presença de irritantes químicos, ou de partículas, nas passagens aéreas superiores incluindo a traquéia e brôn-

quios, induz o **reflexo da tosse**, produzindo a saída explosiva de ar, o que remove o irritante. O reflexo da tosse começa com a inspiração de um grande volume de ar e o fechamento da epiglote e da glote (abdução das cordas vocais), seguida por uma poderosa contração dos músculos responsáveis pela expiração forçada (músculos intercostais e abdominais). A abertura repentina da glote e da epiglote gera uma saída rápida de ar, cuja velocidade pode ir além dos 160 quilômetros por hora, removendo o irritante com enorme força.

Traquéia

A traquéia tem três camadas: mucosa, submucosa e adventícia; anéis em C estão localizados na adventícia.

A traquéia é um tubo com 12 cm de comprimento e 2 cm de diâmetro, que começa na cartilagem cricóide da laringe e termina ao se bifurcar formando os brônquios primários. A parede da traquéia é reforçada por 10 a 12 anéis de cartilagem hialina, em forma de ferradura (anéis em C). As extremidades abertas destes anéis, voltadas para trás, estão ligadas entre si por músculo liso, o músculo traqueal. Por causa da forma destes anéis de cartilagem, a traquéia é arredondada na parte anterior e achatada na parte posterior. O pericôndrio de cada anel de cartilagem está ligado por tecido conjuntivo fibroelástico aos pericôndrios que ficam diretamente acima e abaixo, tornando a traquéia flexível e permitindo seu alongamento durante a inspiração. A contração do músculo traqueal diminui o diâmetro da luz da traquéia, o que resulta em um fluxo de ar mais rápido, auxiliando assim o deslocamento, pela tosse, de material estranho (ou muco ou outros irritantes) presente na laringe.

A traquéia tem três camadas: mucosa, submucosa e adventícia (Fig. 15.4).

Mucosa

A **mucosa** que reveste a traquéia é constituída por epitélio (respiratório) colunar, pseudo-estratificado ciliado, tecido conjuntivo subepitelial (lâmina própria) e um feixe relativamente espesso de fibras elásticas, que separam a mucosa da submucosa.

Epitélio Respiratório

O epitélio respiratório é um epitélio colunar pseudo-estratificado composto por seis tipos celulares; células caliciformes, células colunares ciliadas e células basais constituem 90% desta população de células.

O **epitélio respiratório**, um epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado, está separado da lâmina própria por uma espessa membrana basal. O epitélio é composto por seis tipos celulares: células caliciformes, células colunares ciliadas, células basais, células em escova, células serosas e células do sistema neuroendócrino difuso (DNES, *diffuse neuroendocrine system*). Todas estas células estão em contato com a membrana basal, mas nem todas chegam à luz (Fig. 15.5).



Fig. 15.4 Fotomicrografia óptica da traquéia de macaco. Notar a presença de cartilagem hialina de anel em C localizada na adventícia (270×).

As **células caliciformes** constituem cerca de 30% da população total de células do epitélio respiratório. Elas produzem **mucinógeno**, que se torna hidratado, e é denominado **mucina**, quando liberado em um ambiente aquoso. Do mesmo modo que as células caliciformes de outros locais, as do epitélio respiratório têm um **tronco** basal, estreito, e uma **teca** expandida contendo grânulos de secreção. A microscopia eletrônica mostra que o núcleo e a maioria das organelas estão localizados no tronco. Esta região possui uma rica rede de retículo endoplasmático granular (REG), um complexo de Golgi bem desenvol-

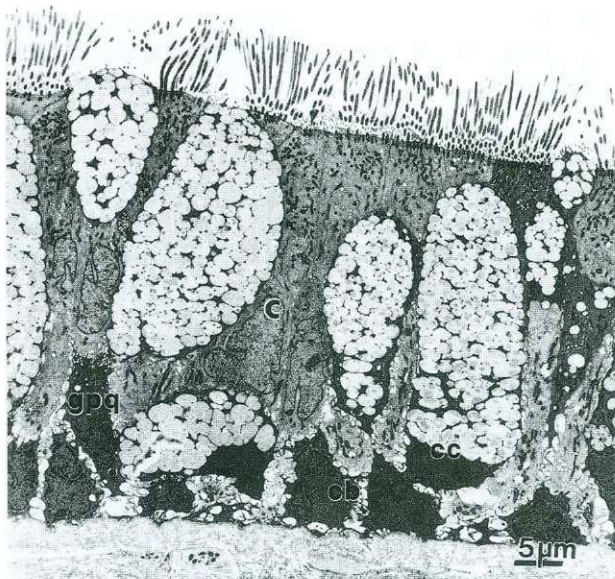


Fig. 15.5 Micrografia eletrônica de transmissão do epitélio respiratório do septo nasal anterior de macaco. Notar a presença de células caliciformes (cc), células ciliadas (c), células basais (cb) e células mucosas com grânulos pequenos (gpq). (De Harkema JR, Plopper CG, Hyde DM, et al.: Nonolfactory surface epithelium of the nasal cavity of the bonnet monkey: A morphologic and morphometric study of the transitional and respiratory epithelium. Am J Anat 180:266-279, 1987. Copyright © 1987. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

vido, numerosos mitocôndrios e ribossomos abundantes. A teca está cheia de numerosos grânulos de secreção contendo mucinógeno com diâmetro variado. O plasmalema apical tem algumas microvilosidades curtas grossas (ver Fig. 15.5).

As **células colunares ciliadas** constituem aproximadamente 30% da população total de células. Estas células, altas e delgadas, têm um núcleo basal e possuem cílios e microvilosidades em sua membrana celular apical (Fig. 15.6). O citoplasma logo abaixo destas estruturas é rico em mitocôndrios e tem um complexo de Golgi. O restante do citoplasma possui algum REG e poucos ribossomos. Através da ação dos cílios, estas células movem o muco e partículas presas a ele em direção da nasofaringe, onde são eliminados.

As **células basais**, baixas, constituem cerca de 30% da população total de células. Elas estão localizadas sobre a membrana basal, mas sua superfície apical não alcança a luz (ver Fig. 15.5). Estas células, relativamente indiferenciadas, são consideradas como sendo células-tronco, que proliferam e substituem as células caliciformes, colunares ciliadas e as células em escova mortas.

As **células em escova** (células mucosas com pequenos grânulos) constituem cerca de 3% do total da população de células. Elas são células colunares estreitas, com microvilosidades

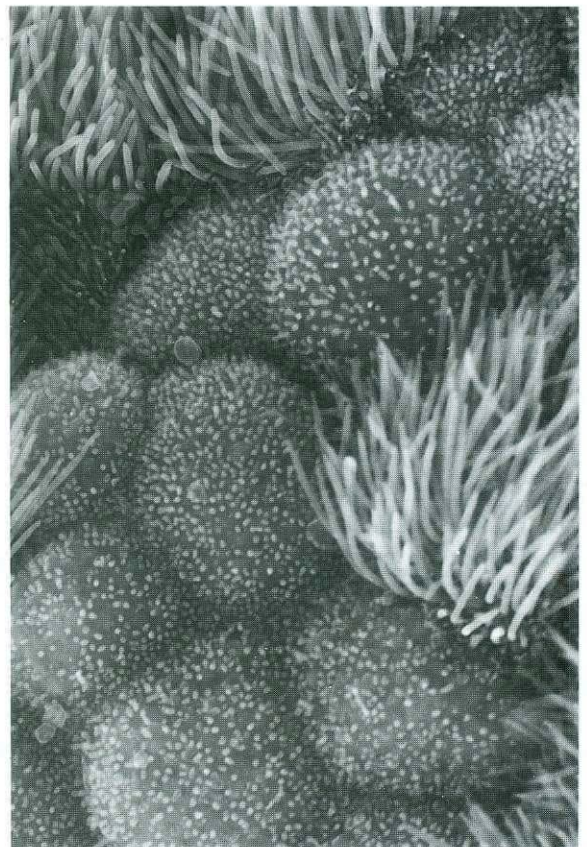


Fig. 15.6 Micrografia eletrônica de varredura da traquéia de feto humano mostrando células ciliadas e não ciliadas (5.500×). (De Montgomery PQ, Stafford ND, Stolinski C: Ultrastructure of the human fetal trachea: A morphologic study of the luminal and glandular epithelia at the mid-trimester. J Anat 173:43-59, 1990. Reimpresso por permissão de Cambridge University Press.)

altas. Sua função é desconhecida, mas elas foram associadas a terminações nervosas; alguns pesquisadores sugeriram terem elas um papel sensitivo. Outros acreditam que as células em escova são simplesmente células caliciformes que liberaram o mucinógeno.

As **células serosas**, que constituem cerca de 3% da população total de células do epitélio respiratório, são células colunares. Elas têm microvilosidades **apicais** e grânulos **apicais** contendo um produto de secreção **eléttron-denso**, um fluido seroso cuja composição é desconhecida.

As **células DNES**, também denominadas células de grânulos pequenos, constituem cerca de 3 a 4% da população total de células. Elas **contêm** numerosos grânulos em seu citoplasma basal. O conteúdo destes grânulos é, provavelmente, liberado nos espaços do tecido conjuntivo da lâmina própria. Estas células são de vários tipos e liberam agentes farmacológicos, que se acredita controlarem as funções de outras células do epitélio respiratório. Estas células são discutidas mais detalhadamente no Cap. 17.

Lâmina Própria e Fibras Elásticas

A **lâmina própria** da traquéia é composta por tecido conjuntivo frouxo fibroelástico. Ela **contém** elementos linfóides (p. ex., nódulos linfáticos, linfócitos e neutrófilos), assim como glândulas mucosas e serosas, cujos dutos abrem-se na superfície do epitélio. Uma densa camada de fibras elásticas, a **lâmina elástica**, separa a lâmina própria da submucosa subjacente.

Submucosa

A **submucosa** da traquéia é constituída por tecido conjuntivo denso não modelado fibroelástico, contendo numerosas glândulas mucosas e seromucosas. Os dutos curtos destas glândulas perfuram a lâmina elástica e a lâmina própria e abrem-se na superfície do epitélio. Elementos linfóides também estão presentes na submucosa. Além disso, esta região tem um rico suprimento vascular, **sanguíneo** e linfático, cujos ramos menores chegam à lâmina própria.

Adventícia

A **adventícia** da traquéia contém anéis de cartilagem hialina em forma de C.

A **adventícia** da traquéia é constituída por tecido fibroelástico (ver Fig. 15.4). As características mais proeminentes da adventícia são os anéis de cartilagem hialina em forma de C e o tecido conjuntivo fibroso interposto. A adventícia também é responsável pela ancoragem da traquéia às estruturas adjacentes (i.e., esôfago e tecido conjuntivo do pescoço).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O epitélio respiratório de pessoas expostas cronicamente a irritantes, tais como fumaça de cigarros e poeira de carvão, passa por uma alteração reversível, denominada **metaplasia**, associada a um aumento do número de células caliciformes em relação ao das células ciliadas. O aumento do número de células caliciformes leva à pro-

dução de uma camada mais espessa de muco para a remoção dos **irritantes**, mas a redução do número de células ciliadas diminui a velocidade da eliminação do muco, o que resulta em congestão. Além disso, as glândulas **seromucosas** da lâmina própria e da **submucosa** aumentam de tamanho produzindo uma secreção mais abundante. Alguns meses após a eliminação dos poluentes, a relação das células volta ao normal (1:1) e as glândulas seromucosas retornam a seu tamanho anterior.

Árvore Brônquica

A **árvore brônquica** começa na **bifurcação** da traquéia, com a formação dos brônquios primários, direito e esquerdo, que se **arborizam** (formam ramos que diminuem gradualmente de tamanho). A árvore brônquica é constituída por vias **áereas** localizadas fora dos pulmões (brônquios primários, brônquios extrapulmonares) e por vias localizadas dentro dos pulmões: os brônquios intrapulmonares (brônquios secundários e terciários), bronquíolos, bronquíolos terminais e bronquíolos respiratórios (Fig. 15.7). Como as vias aéreas diminuem progressivamente de tamanho, observam-se várias tendências, incluindo uma **diminuição** da quantidade de cartilagem, do número de glândulas e de células caliciformes e da altura das células epiteliais e um **aumento** do músculo liso e do tecido elástico (em relação à espessura da parede).

Brônquios Primários (Extrapulmonares)

A estrutura dos **brônquios primários** é idêntica à da traquéia, exceto em que o diâmetro dos brônquios é menor e sua parede é mais delgada. Cada brônquio primário, acompanhado pelas artérias, veias e vasos linfáticos pulmonares, perfura a raiz do pulmão. O brônquio direito é mais reto do que o esquerdo. O brônquio direito se trifurca dirigindo-se para os três lobos do **pulmão** direito, enquanto o brônquio esquerdo se bifurca e penetra no pulmão esquerdo. Estes brônquios penetram, então, no parênquima dos pulmões passando a constituir os brônquios intrapulmonares.

Brônquios Intrapulmonares (Secundários e Terciários)

Cada brônquio intrapulmonar supre um lobo do pulmão; os brônquios terciários suprem os segmentos **broncopolmonares**.

Cada **brônquio intrapulmonar** constitui a via aérea que supre um lobo do pulmão. Estas vias aéreas são semelhantes aos brônquios primários, com as seguintes exceções. Os anéis **cartilaginosos** em C são substituídos por placas irregulares de cartilagem hialina, que envolvem completamente **aluz** dos brônquios intrapulmonares; portanto, estas vias aéreas não possuem uma região achatada, mas são totalmente redondas. O **músculo liso** está localizado na interface da lâmina própria fibroelástica com a submucosa apresentando-se em duas camadas distintas de músculo **liso**, que formam espirais em direções opostas. As fibras elásticas, que se irradiam da adventícia, ligam-se a fibras elásticas provenientes da adventícia de outras partes da árvore brônquica.

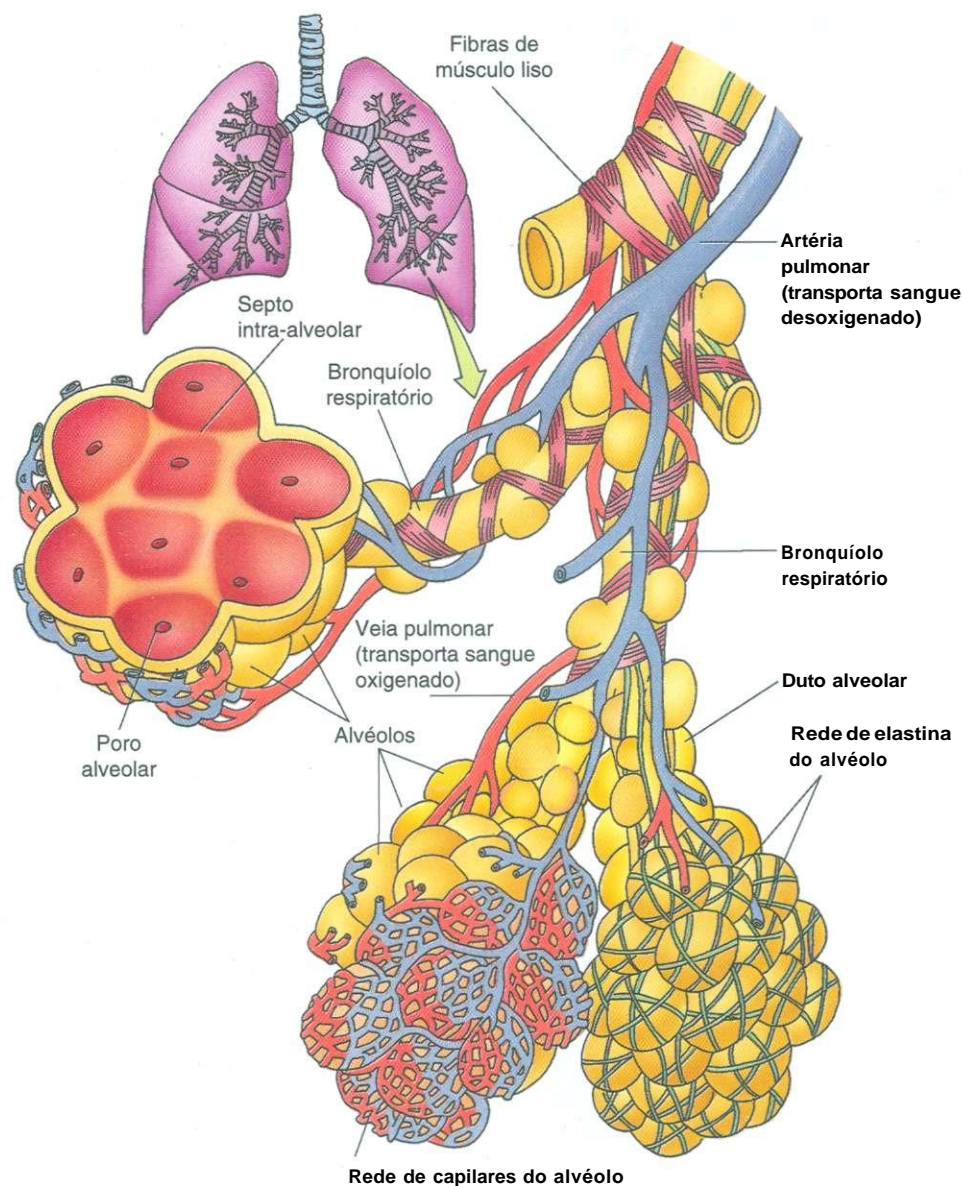


Fig. 15.7 Desenho esquemático do sistema respiratório mostrando bronquíolos, bronquíolos terminais, bronquíolos respiratórios, dutos e sacos alveolares e alvéolos.

Assim como nos brônquios primários e na traquéia, glândulas seromucosas e elementos linfóides estão presentes na lâmina própria e na submucosa dos brônquios intrapulmonares. Os dutos destas glândulas lançam o produto de secreção na superfície do revestimento epitelial **pseudo-estratificado** ciliado, voltado para a luz. Nódulos linfáticos são particularmente evidentes nos locais em que estas vias aéreas se ramificam formando brônquios intrapulmonares cada vez menores. Os brônquios intrapulmonares menores têm paredes mais finas, quantidade decrescente de placas de cartilagem hialina e células do revestimento epitelial mais baixas.

Os brônquios secundários, ramos diretos dos brônquios primários que se dirigem para os lobos pulmonares, também são denominados **brônquios lobares**. O pulmão esquerdo tem dois lobos e, portanto, tem dois brônquios secundários; o pulmão direito tem três lobos e, portanto, tem três brônquios secundários.

Ao entrarem nos lobos pulmonares, os brônquios secundários se subdividem-se em ramos menores, os brônquios terciários (**segmentares**). Cada brânquio terciário se arboriza, e vai para uma secção definida de tecido pulmonar denominada **segmento broncopulmonar**. Cada pulmão tem 10 segmentos broncopulmonares, que estão completamente separados um do outro por elementos de tecido conjuntivo, e são clinicamente importantes nos procedimentos cirúrgicos envolvendo os pulmões.

Os ramos dos brônquios intrapulmonares se arborizam e diminuem de diâmetro, e acabam se tornando bronquíolos.

Bronquíolos

Os bronquíolos não possuem cartilagem em sua parede, têm menos de 1 mm de diâmetro e possuem células de Clara em seu revestimento epitelial.

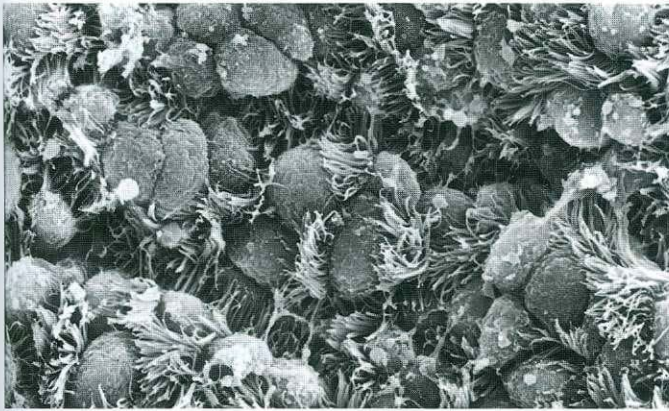


Fig. 15.8 Micrografia eletrônica de varredura mostrando células de Clara e células cubóides ciliadas de bronquíolo terminal de rato (1.817X). (De Peao MND, Aguas AP, De Sa CM, Grande NR: Anatomy of Clara cell secretion: Surface changes observed by scanning electron microscopy. J Anat 183:377-388, 1993. Reimpresso por permissão de Cambridge University Press.)

Cada **bronquíolo** (ou **bronquíolo primário**) fornece ar para um lóbulo pulmonar. Os bronquíolos são considerados como sendo a 10.^a a 15.^a gerações de ramificações por dicotomia da árvore brônquica. Geralmente, seu diâmetro é descrito como sendo menor do que 1 mm, apesar de este número variar entre 5 mm e 0,3 mm, segundo os diferentes autores. Esta discordância a respeito do diâmetro dos bronquíolos pode levar a uma confusão na descrição de sua estrutura (mas não deveria ser motivo para complicar a vida do estudante).

O revestimento epitelial dos bronquíolos varia de colunar simples ciliado, com células caliciformes ocasionais, nos bronquíolos maiores, a células cubóides simples (muitas COM cílios), células de Clara ocasionais e ausência de células caliciformes, nos bronquíolos menores.

As **células de Clara** são colunares COM ápice em domo dotados de microvilosidades curtas e grossas (Fig. 15.8). Seu citoplasma apical possui numerosos grânulos de secreção contendo glicoproteínas produzidas em seu REG abundante. Acredita-se que as células de Clara protejam o epitélio dos bronquíolos revestindo-o COM seu produto de secreção. Adicionalmente, estas células degradam toxinas, presentes no ar inspirado, através de enzimas do citocromo P-450 de seu retículo endoplasmático liso. Alguns pesquisadores também sugeriram que as células de Clara produzem um material semelhante a um surfactante, que abaixa a tensão superficial dos bronquíolos tornando mais fácil manter aberta sua luz. Além disso, as células de Clara dividem-se e regeneram o epitélio dos bronquíolos.

A lâmina própria dos bronquíolos não possui glândulas; ela está envolvida por uma rede frouxa de camadas helicoidais de músculo liso (Fig. 15.9). As paredes dos bronquíolos e de seus ramos não possuem cartilagem. Fibras elásticas irradiam-se do tecido conjuntivo fibroelástico, que envolve as capas de músculo liso dos bronquíolos. Estas fibras elásticas ligam-se a fibras elásticas que se ramificam de outros ramos da árvore brônquica. Durante a inspiração, COM a expansão do volume do pulmão, as fibras elásticas exercem uma tensão sobre as paredes

dos bronquíolos; ao tracionar de modo uniforme, em todas as direções, as fibras elásticas ajudam a manter aberta a luz dos bronquíolos.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As camadas de músculo liso dos bronquíolos são controladas pelo sistema nervoso parassimpático. Normalmente, as camadas de músculo liso se contraem no fim da expiração e relaxam durante a inspiração. Em pacientes COM **asma**, a camada de músculo liso passa por uma contração prolongada, durante a expiração; por este motivo, estes pacientes têm dificuldade de expelir o ar dos pulmões. Esteróides e agonistas β_2 relaxam o músculo liso dos bronquíolos e são usados COM frequência para aliviar ataques de asma.

Bronquíolos

Terminais

Os bronquíolos terminais formam a região menor e mais distal da porção condutora do sistema respiratório.

Cada bronquíolo se subdivide em vários **bronquíolos terminais**, que têm menos de 0,5 mm de diâmetro e constituem a parte final da porção condutora do sistema respiratório. Estas estruturas trazem ar para os ácinos pulmonares, subdivisões do lóbulo pulmonar. O epitélio dos bronquíolos terminais é constituído por células de Clara e células cubóides, algumas COM cílios. A delgada lâmina própria é constituída por tecido conjuntivo fibroelástico e está envolvida por uma ou duas camadas de células musculares lisas. Fibras elásticas se irradiam da adventícia e, como nos bronquíolos, a unem a fibras elásticas

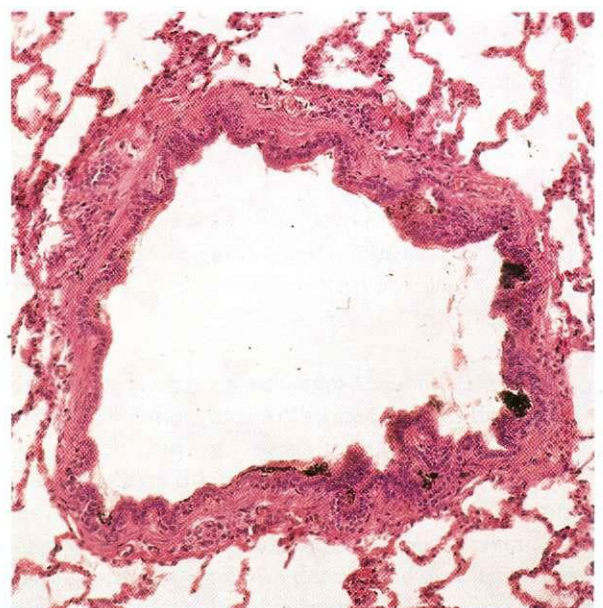


Fig. 15.9 Micrografia óptica de um bronquíolo (117X). Notar a presença de músculo liso e a ausência de cartilagem na parede.

que se irradiam de outros membros da árvore brônquica. Os bronquíolos terminais se ramificam dando origem aos bronquíolos respiratórios.

PORÇÃO RESPIRATÓRIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A porção respiratória do sistema respiratório é composta por bronquíolos respiratórios, dutos alveolares, sacos alveolares e alvéolos.

Bronquíolos Respiratórios

Os bronquíolos respiratórios são a primeira região do sistema respiratório em que pode ocorrer a troca de gases.

A estrutura dos **bronquíolos respiratórios** é semelhante à dos bronquíolos terminais, mas sua parede está interrompida pela presença de estruturas de paredes delgadas, semelhantes a bolsas, denominadas **alvéolos**, nos quais pode haver trocas gasosas (O_2 por CO_2). Ao se ramificarem, o diâmetro dos bronquíolos respiratórios torna-se mais estreito e aumenta sua população de alvéolos. Após ramificar-se várias vezes, cada bronquíolo respiratório termina em um duto alveolar (Fig. 15.10).

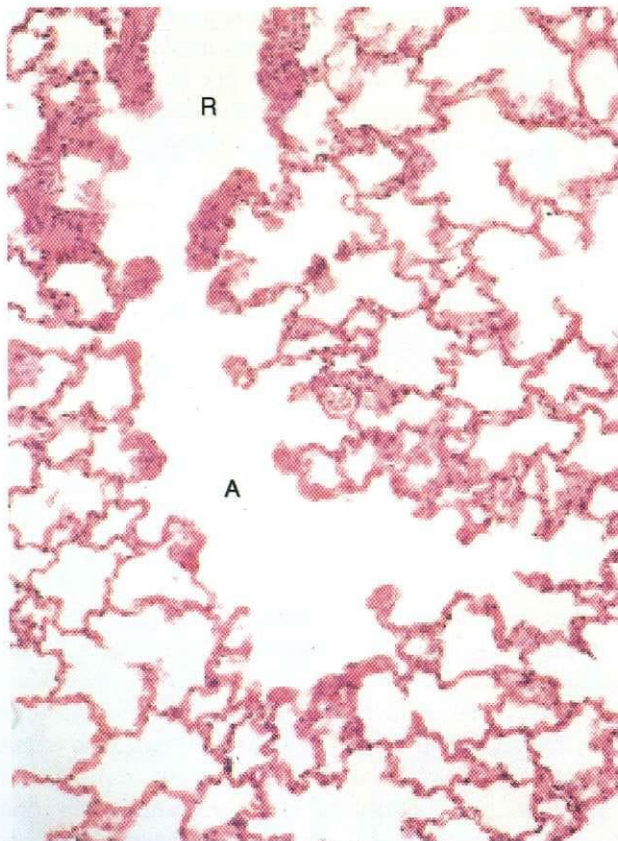


Fig. 15.10 Fotomicrografia de duto alveolar humano. A, duto alveolar; R, bronquíolo respiratório.

Duto Alveolar, Átrio e Saco Alveolar

Os dutos alveolares, átrios e alvéolos são dotados de uma rica rede de capilares.

Os **dutos alveolares** não possuem paredes próprias; eles são simplesmente arranjos lineares de alvéolos (Figs. 15.11 e 15.12). Um duto alveolar, que se origina de um bronquíolo respiratório, se ramifica, e cada um dos dutos alveolares resultantes geralmente termina em uma bolsa em fundo cego COM dois ou mais pequenos grupos de alvéolos, cada grupo sendo denominado **saco alveolar**. Estes SACOS alveolares abrem-se, portanto, em um espaço comum, que alguns pesquisadores denominam **átrio**.

Delicados elementos de tecido conjuntivo situados entre alvéolos, os **septos interalveolares**, reforçam o duto alveolar dando-lhe um pouco de estabilidade. Além disso, a abertura de cada duto alveolar é controlada por uma única célula muscular lisa ("botão" de músculo liso), contida dentro de colágeno tipo **III**, formando um delicado esfíncter que regula o diâmetro desta abertura.

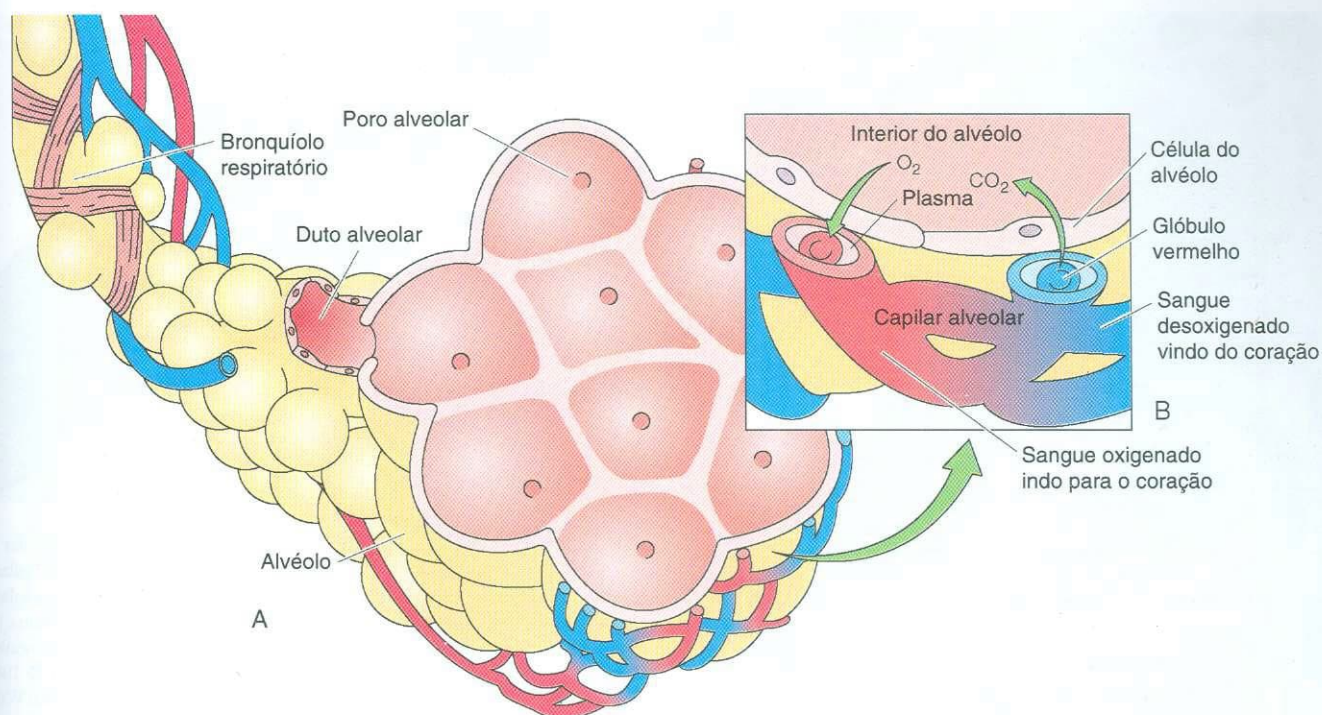
Delicadas fibras elásticas se ramificam saindo da periferia dos dutos e sacos alveolares e se misturam COM fibras elásticas que se irradiam de outros elementos intrapulmonares. Durante a inspiração, esta rede de fibras elásticas não somente mantém abertas estas estruturas delicadas, mas também as protege contra lesões durante a distensão, e é responsável pela expiração não forçada.

Alvéolo

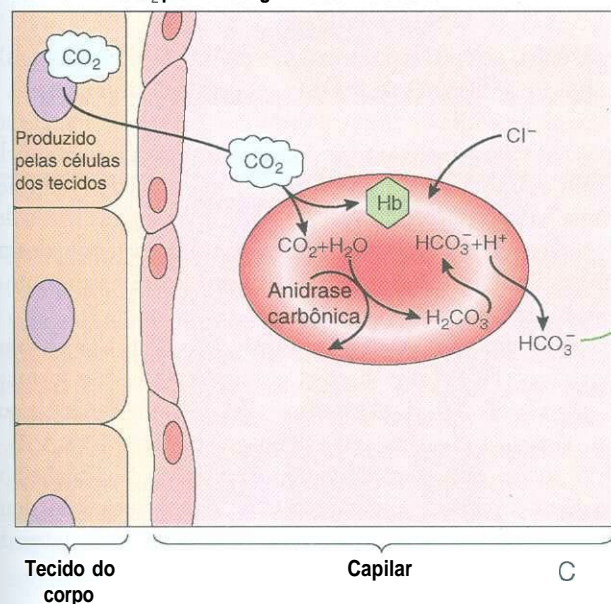
Os alvéolos são pequenos sacos aéreos constituídos por pneumócitos tipo I, altamente adelgaçados, e pneumócitos tipo II, maiores.

Cada **alvéolo** constitui uma pequena bolsa, COM cerca de 200 μm de diâmetro, que faz parte dos bronquíolos respiratórios, dutos alveolares e sacos alveolares (Fig. 15.13; ver Figs. 15.11A e B e 15.12). Os alvéolos constituem a unidade estrutural e funcional primária do sistema respiratório, pois suas paredes delgadas tornam possível a troca de CO_2 por O_2 entre o ar na sua luz e o sangue dos capilares adjacentes. Apesar de cada alvéolo ser uma estrutura pequena, COM cerca de 0,002 mm^3 , seu número total aproxima-se de 300 milhões, o que dá ao pulmão uma consistência semelhante à de uma esponja. Foi feita a estimativa de que a área da superfície total de todos os alvéolos é maior que 140 m^2 (aproximadamente o espaço do soalho de um apartamento médio de dois quartos).

Por causa de seu grande número, com frequência os alvéolos estão pressionados uns contra os outros eliminando o interstício de tecido conjuntivo existente entre eles. Em tais áreas de contato, os espaços aéreos dos dois alvéolos podem comunicar-se um COM o outro através de um **poro alveolar (de Kohn)**, cujo diâmetro varia de 8 a 60 μm (ver Fig. 15.12). Presumivelmente, estes poros funcionam equilibrando a pressão do ar dentro dos segmentos pulmonares. A região entre dois alvéolos adjacentes é denominada **septo interalveolar**. Ela contém um extenso leito capilar composto por **capilares**



Difusão de CO_2 para o sangue e conversão em HCO_3^-



Difusão de CO_2 do sangue para o alvéolo

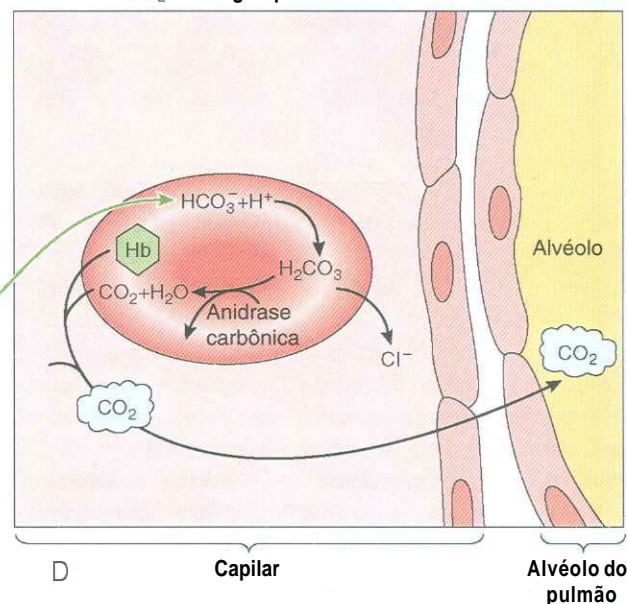


Fig. 15.11 Desenho esquemático. A, Bronquíolo respiratório, saco alveolar, poro alveolar e alvéolos. B, Septo interalveolar. C, Captação de dióxido de carbono dos tecidos do corpo por eritrócitos e pelo plasma. D, Liberação de dióxido de carbono pelos eritrócitos e pelo plasma no pulmão.

contínuos, supridos pela artéria pulmonar e drenados pela veia pulmonar. O tecido conjuntivo do septo interalveolar é rico em fibras elásticas e fibras de colágeno tipo III (reticulares).

Como os alvéolos e os capilares são constituídos por células epiteliais, eles são envolvidos por uma lâmina basal saliente. As aberturas dos alvéolos associadas aos sacos alveolares não possuem células musculares lisas, ao contrário das dos bronquíolos respiratórios e dos dutos alveolares. Em vez disso, seu orifício é circunscrito por fibras elásticas e, especialmente, por fibras

reticulares. As paredes dos alvéolos são compostas por dois tipos de células: pneumócitos tipo I e pneumócitos tipo II.

Pneumócitos do Tipo I

Aproximadamente 95% da superfície alveolar é composta por epitélio pavimentoso simples, cujas células são denominadas **pneumócitos do tipo I** (também denominadas **células alveolares tipo I** e **células alveolares pavimentosas**). Como as células deste epitélio são muito delgadas, seu citoplasma pode ter apenas 80 nm de espessura (Fig. 15.14; ver Fig. 15.12). A região do núcleo é muito

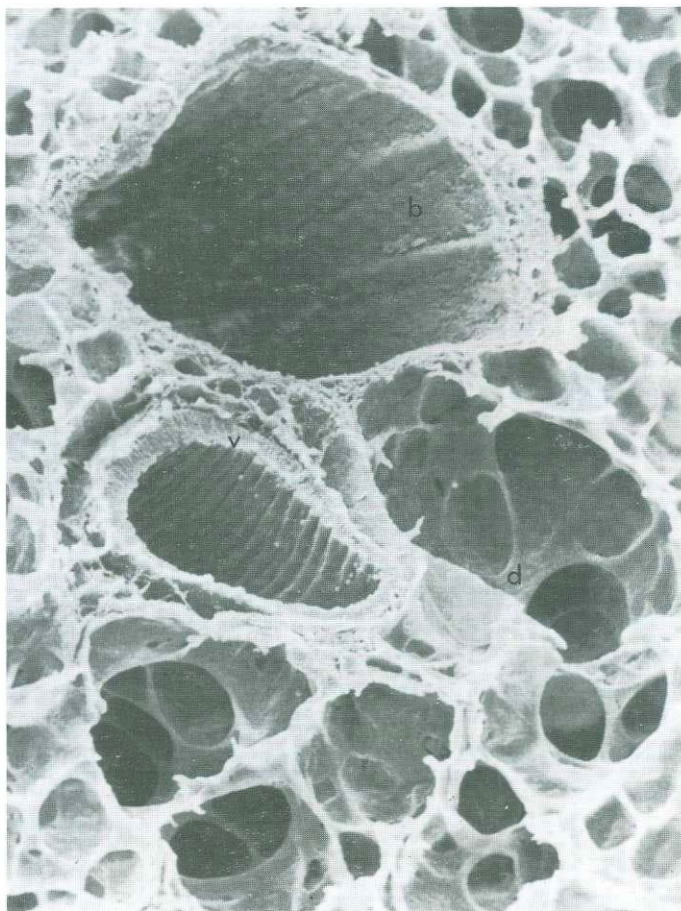


Fig. 15.12 Micrografia eletrônica de varredura de pulmão de rato mostrando um bronquíolo (b), uma pequena artéria (v) e alvéolos (d), alguns dos quais apresentando poros. (De Leeson TS, Leeson CR, e Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

mais alta e contém grande parte da população das organelas da célula, composta por um pequeno número de mitocôndrios, alguns perfis de RE G e um aparelho de Golgi modesto.

Os pneumócitos do tipo I formam junções de oclusão uns com os outros impedindo, desta maneira, o extravasamento de fluido extracelular (fluido tecidual) para a luz do alvéolo. O aspecto desta célula no lado oposto à luz está coberto por uma lâmina basal, que se estende até quase a borda dos poros alveolares. A borda de cada poro alveolar é formada pela fusão das membranas celulares, intimamente apostas, de dois pneumócitos do tipo I pertencentes a dois alvéolos distintos.

Pneumócitos do Tipo II

Apesar de os **pneumócitos do tipo II** (também denominados **grandes células alveolares**, **células septais** ou **células alveolares do tipo II**) serem mais numerosos do que os pneumócitos do tipo I, eles ocupam somente cerca de 5% da superfície alveolar. Estas células cubóides estão dispersas entre, e formam junções de oclusão com, pneumócitos do tipo I. Sua superfície apical em forma de domo projeta-se na luz do alvéolo (Figs. 15.15 e 15.16). Usualmente, os pneumócitos do tipo II estão situados em regiões nas quais alvéolos adjacentes estão separados

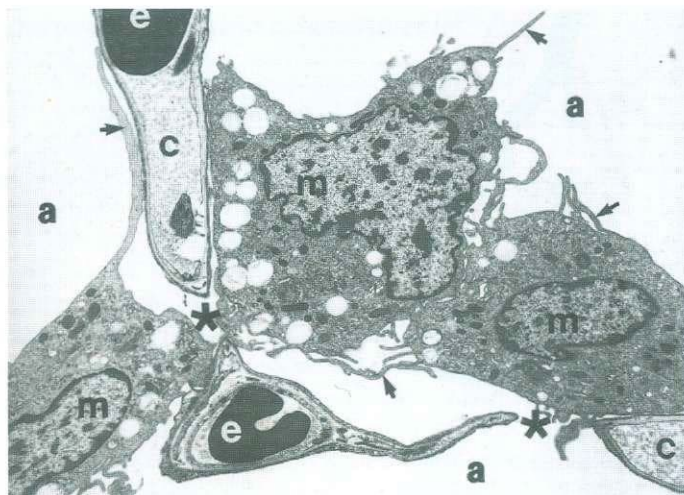


Fig. 15.13 Micrografia eletrônica de transmissão do septo interalveolar de macaco. Notar a presença de alvéolos (a), eritrócitos (e) dentro de capilares (c), e macrófagos alveolares (m). São evidentes os prolongamentos celulares (setas). Os asteriscos indicam a presença de poros alveolares. (De Maina JN: Morphology and morphometry of the normal lung of the adult vervet monkey (*Cercopithecus aethiops*). Am J Anat 183:258-267, 1988. Copyright © 1988. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

um do outro por um septo (razão do nome de células septais), e sua superfície distante da luz está coberta pela lâmina basal.

Na microscopia eletrônica, os pneumócitos do tipo II mostram microvilosidades apicais curtas. Eles possuem um núcleo central, abundantes perfis de RE G, aparelho de Golgi bem desenvolvido e mitocôndrios. A característica mais típica destas células é a presença de **corpos lamelares** envolvidos por membrana, que contém **surfactante pulmonar**, o produto de secreção destas células.

O surfactante pulmonar, sintetizado no RE G dos pneumócitos do tipo II, é composto primariamente por dois fosfolípidios, **dipalmitoil fosfatidilcolina** e **fosfatidilglicerol**, e quatro proteínas exclusivas, as **proteínas surfactantes A, B, C e D**. O surfactante é modificado no aparelho de Golgi e liberado da rede *trans* do Golgi para vesículas de secreção, denominadas **corpos compostos**, os precursores imediatos dos corpos lamelares.



Fig. 15.14 Micrografia eletrônica de transmissão da barreira hematoalérea (71.250X). Notar a presença do alvéolo (a), pneumócitos do tipo I adelgaçados (ep), lâminas basais fundidas (b), célula endotelial adelgada do capilar (en) com vesículas de pinocitose (setas), plasma (p) e eritrócito (r) na luz do capilar. (De Maina JN: Morphology and morphometry of the normal lung of the adult vervet monkey (*Cercopithecus aethiops*). Am J Anat 183:258-267, 1988. Copyright © 1988. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

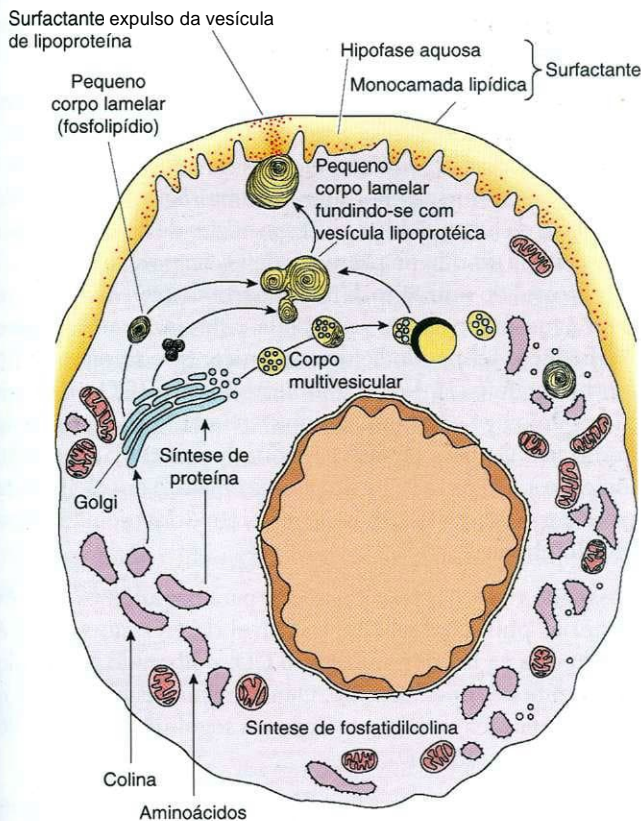


Fig. 15.15 Desenho esquemático de um pneumócito do tipo II.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

No nascimento, os pulmões das crianças se expandem COM a primeira inspiração de ar, e a presença do surfactante pulmonar permite aos alvéolos permanecerem abertos. Crianças imaturas (as que nascem com menos de 7 meses de gestação), que ainda não produziram surfactante (ou que têm um suprimento inadequado do surfactante), sofrem da **síndrome da dificuldade respiratória do recém-nascido**, potencialmente fatal. Estes recém-nascidos são tratados com uma combinação de surfactante sintético e com glicocorticóides. O surfactante sintético age imediatamente reduzindo a tensão superficial, enquanto os glicocorticóides estimulam os pneumócitos do tipo II a produzirem surfactante.

O surfactante é liberado, por **exocitose**, na luz do alvéolo. Lá, ele forma uma rede larga denominada **mielina tubulosa**, que se separa nas porções lipídio e proteína. O lipídio é inserido em uma película monomolecular de fosfolípido formando uma interface com o ar, e a proteína penetra na camada aquosa situada entre os pneumócitos e a película de fosfolípido. O surfactante diminui a tensão superficial impedindo, assim, o colapso do alvéolo. Ele é produzido continuamente pelos pneumócitos do tipo II e, de acordo com a evidência mais recente, é fagocitado pelos pneumócitos do tipo II e por macrófagos alveolares.

Além de produzir e fagocitar surfactante, os pneumócitos do tipo II entram em mitose para se regenerarem assim como os pneumócitos do tipo I.

Macrófagos Alveolares (Células da Poeira)

Os macrófagos alveolares fagocitam partículas presentes na luz dos alvéolos assim como nos espaços interalveolares.

Os monócitos penetram no interstício pulmonar, tornam-se **macrófagos alveolares (células da poeira)**, migram entre os pneumócitos do tipo I e chegam à luz do alvéolo. Estas células fagocitam partículas, como poeira e bactérias, e desta maneira mantêm um ambiente estéril dentro dos pulmões (Fig. 15.17; ver Fig. 15.13). Estas células também auxiliam os pneumócitos do tipo II na captação de surfactante. Aproximadamente 100 milhões de macrófagos migram para os brônquios, diariamente, e são removidos de lá pela ação dos cílios para a faringe e eliminados por deglutição ou expectoração. Entretanto, alguns macrófagos alveolares retornam para o interstício pulmonar, migram para os vasos linfáticos e saem dos pulmões.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os macrófagos alveolares de pacientes com congestão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva contêm glóbulos vermelhos extravasados fagocitados. Frequentemente, estes macrófagos são denominados **células da insuficiência cardíaca**.

O **enfisema** é uma doença usualmente associada a seqüelas da exposição por longo período de tempo à fumaça de cigarro e a outros inibidores da proteína α_1 -antitripsina. Esta proteína protege os pulmões contra a destruição das fibras elásticas pela elastase sintetizada pelas células da poeira. Em tais pacientes, a elasticidade do tecido pulmonar fica reduzida e estão presentes grandes sacos cheios de fluido, que reduzem a capacidade das trocas gasosas da porção respiratória do sistema respiratório.

Septo Interalveolar

A região entre dois alvéolos adjacentes, denominada **septo interalveolar**, é revestida de ambos os lados por epitélio alveolar (ver Fig. 15.13). O septo interalveolar pode ser extremamente delgado, contendo somente um **capilar contínuo** e sua lâmina basal, ou pode ser um pouco mais espesso e incluir elementos do tecido conjuntivo, tais como fibras de colágeno do tipo III e fibras elásticas, macrófagos, fibroblastos (e miofibroblastos), mastócitos e elementos linfóides.

Barreira Hematoaérea

A barreira hematoaérea é a região do septo interalveolar que é cruzada por O_2 e por CO_2 quando estes gases vão do sangue para a luz do alvéolo e vice-versa.

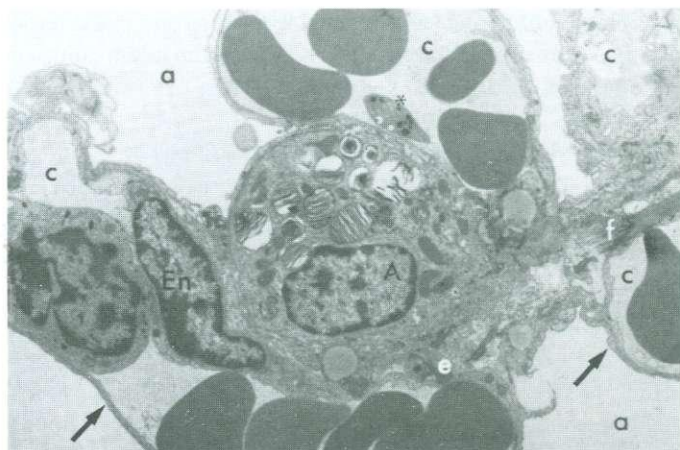


Fig. 15.16 Micrografia eletrônica de transmissão de um pneumócito do tipo II. Observar o núcleo central (A) flanqueado por vários corpos lamelares. a, alvéolo; c, capilares; e, fibras elásticas; En, núcleo de célula endotelial; f, fibras de colágeno. As setas representam a barreira hematoalveolar; o asterisco representa uma plaqueta. (De Leeson TS, Leeson CR, e Paparo AA: *Text/Atlas of Histology*, Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

A região mais delgada do septo interalveolar, na qual pode haver troca de gases, é denominada **barreira hematoalveolar** (ver Fig. 15.14). A parte mais estreita da barreira hematoalveolar, na qual o pneumócito do tipo I está em contato íntimo com o revestimento endotelial do capilar e as lâminas basais dos dois epitélios estão fundidas, é a mais eficiente para a troca de O_2 (da luz alveolar) por CO_2 (do sangue). Estas regiões são compostas pelas três estruturas seguintes:

- Surfactante e pneumócitos do tipo I
- Lâminas basais dos pneumócitos do tipo I e das células endoteliais do capilar fundidas
- Células endoteliais do capilar contínuo

Troca de Gases entre os Tecidos e os Pulmões

Nos pulmões, O_2 é trocado por CO_2 transportado pelo sangue; nos tecidos do corpo, CO_2 é trocado por O_2 transportado pelo sangue.

Durante a inspiração, o ar contendo oxigênio entra nos espaços alveolares do pulmão. Como a área total da superfície de todos os alvéolos é maior que $140 m^2$ e o volume total do sangue em todos os capilares, em qualquer momento, não ultrapassa 140 ml, é enorme o espaço disponível para a difusão de gases. O oxigênio se difunde através da barreira hematoalveolar, vai para a luz dos capilares e se liga à porção **heme** da hemoglobina das hemácias, formando **oxi-hemoglobina**. O CO_2 deixa o sangue, difunde-se pela barreira hematoalveolar e vai para a luz dos alvéolos e sai dos espaços alveolares com a expiração do ar rico em CO_2 . A passagem de O_2 e CO_2 pela barreira hematoalveolar ocorre por difusão passiva em resposta às pressões parciais destes gases no sangue e na luz dos alvéolos.

Aproximadamente 200 ml de CO_2 por minuto são formados pelas células do corpo. O CO_2 vai para a corrente sanguínea e é transportado de três formas: como gás dissolvido no plasma (20 ml), ligado à hemoglobina (40 ml) e como bicarbonato do

plasma (140 ml). Ocorre a seguinte sequência de eventos (ver Fig. 15.11C):

- 1 A maior parte do CO_2 dissolvido no plasma se difunde para o citossol dos eritrócitos.
- 2 Uma parte do CO_2 liga-se a globina da hemoglobina. Apesar de o CO_2 ser transportado em uma região diferente da molécula da hemoglobina, sua capacidade de ligação é maior na ausência do que na presença de O_2 na porção heme.
- 3 No citossol do eritrócito, a maior parte do CO_2 combina-se com água, uma reação catalisada pela enzima **anidrase carbônica**, formando ácido carbônico, que se dissocia no íon hidrogênio (H^+) e no íon bicarbonato (HCO_3^-). O íon hidrogênio liga-se à hemoglobina e o íon bicarbonato sai da hemácia e vai para o plasma. A fim de manter o equilíbrio iônico, o íon cloreto (Cl^-) do plasma entra no eritrócito; esta troca entre os íons bicarbonato e cloreto é denominada **desvio do cloreto**.

O sangue rico em bicarbonato vai para os pulmões através das artérias pulmonares. Como o nível de CO_2 no sangue é maior do que na luz dos alvéolos, o CO_2 é liberado (segundo um gradiente de concentração). O mecanismo da liberação é o oposto das reações anteriores. Ocorre a seguinte sequência de eventos (ver Fig. 15.11D):

- 1 Os íons bicarbonato penetram nas hemácias (com a consequente liberação de Cl^- dos glóbulos vermelhos para o plasma, denominada **desvio do cloreto**).
- 2 Os íons bicarbonato e hidrogênio do citossol da hemácia combinam-se formando ácido carbônico.
- 3 Nos pulmões, a combinação de O_2 com a hemoglobina deixa a hemoglobina mais ácida e reduz sua capacidade de ligar CO_2 . Além disso, o excesso de íons hidrogênio, liberados por causa da maior acidez da hemoglobina, liga-se aos íons bicarbonato formando ácido carbônico.
- 4 A **anidrase carbônica** catalisa a cisão do ácido carbônico formando água e CO_2 .
- 5 O CO_2 dissolvido no plasma, ligado à hemoglobina e cindido do ácido carbônico, segue o gradiente de concentração, di-

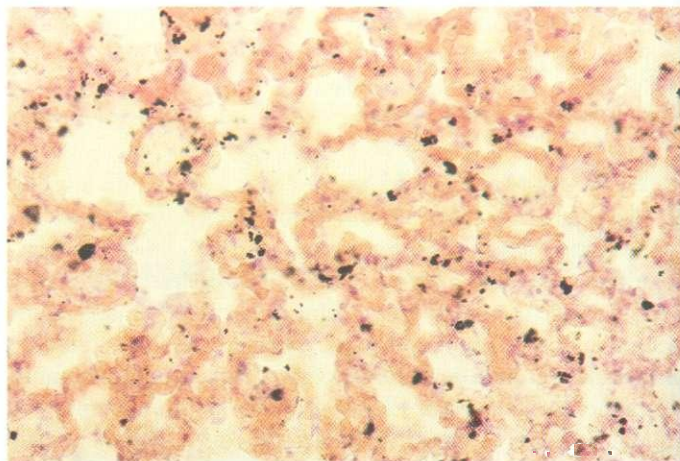


Fig. 15.17 Macrófagos alveolares de pulmão humano (270X).

funde-se através da barreira hematoaérea e penetra na luz dos alvéolos.

A hemoglobina também tem dois tipos de locais de ligação para o **óxido nítrico (NO)**, uma substância neurotransmissora que, quando liberada por células endoteliais dos vasos sanguíneos, causa o relaxamento das células musculares lisas vasculares levando à dilatação dos vasos sanguíneos. A hemoglobina S-nitrosilada (local de ligação 1) pelo óxido nítrico, produzido pelos vasos sanguíneos dos pulmões, transporta óxido nítrico para as arteríolas e metarteríolas dos tecidos, onde o NO é liberado causando vasodilatação. Desta maneira, a hemoglobina não somente contribui para a modulação da pressão sanguínea, mas também facilita a troca mais eficiente de O_2 por CO_2 . Além disso, tendo o O_2 deixado a porção heme da hemoglobina para oxigenar os tecidos, o NO ocupa seu lugar nos átomos de ferro (local de ligação 2) e é transportado para os pulmões, onde é liberado nos alvéolos para ser eliminado junto com o CO_2 .

Cavidades Pleurais e o Mecanismo de Ventilação

A alteração do volume das cavidades pleurais, causada pela ação dos músculos, é responsável pelo movimento dos gases para dentro e para fora do sistema respiratório.

A caixa torácica está dividida em três regiões: as cavidades torácicas, esquerda e direita, e o mediastino, de localização central. Cada cavidade torácica é revestida por uma membrana serosa, a **pleura**, composta por epitélio pavimentoso simples e tecido conjuntivo subseroso. Pode imaginar-se a pleura como sendo um balão inflado; ao desenvolver-se, o pulmão faz pressão contra esta membrana serosa, como se fosse um punho empurrando a superfície externa de um balão. Desta maneira, uma parte da pleura, a **pleura visceral**, reveste e adere ao pulmão, enquanto o restante da pleura, a **pleura parietal**, reveste e adere às paredes da cavidade torácica.

O espaço entre a pleura visceral e a pleura parietal (parte interna do balão) é denominado **cavidade pleural**. Este espaço contém uma pequena quantidade de fluido seroso (produzido pelas membranas serosas) que torna possível o movimento, quase sem fricção, dos pulmões durante a **ventilação** (respiração), que envolve a movimentação de ar para dentro (inspiração) e para fora (expiração) dos pulmões.

A **inspiração** é um processo que necessita de energia, pois envolve a contração do diafragma, dos músculos intercostais, escaleno e outros músculos respiratórios acessórios. A contração destes músculos causa a expansão do volume da caixa torácica. Como a pleura parietal está firmemente aderida às paredes da caixa torácica, as cavidades pleurais também aumentam de volume diminuindo, conseqüentemente, a pressão dentro das cavidades pleurais. A pressão diferencial entre a pressão atmosférica, fora do corpo, e a pressão dentro das cavidades pleurais impulsiona o ar para dentro dos pulmões. O influxo de ar leva os pulmões a se expandirem distendendo a rede de fibras elásticas do interstício pleural, e a pleura visceral fica mais

próxima da pleura parietal reduzindo o volume das cavidades pleurais e, desta maneira, aumentando a pressão dentro das cavidades pleurais.

Para que a **expiração** possa ocorrer, os músculos respiratórios (e os respiratórios acessórios) se distendem diminuindo o volume das cavidades pleurais, com o aumento conseqüente da pressão dentro das cavidades pleurais. Além disso, as fibras elásticas distendidas voltam a seu comprimento de repouso impulsionando o ar para fora dos pulmões. Portanto, a expiração normal não necessita de energia. Na expiração forçada, os músculos intercostais internos e os abdominais também se contraem ainda mais, diminuindo o volume da cavidade pleural e forçando a saída de uma quantidade adicional de ar dos pulmões.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Nos pacientes com **poliomielite**, os músculos da respiração podem tornar-se tão enfraquecidos que os músculos acessórios se hipertrofiam, pois eles se tornam responsáveis pela elevação da caixa torácica. Em outras doenças, tais como a **miastenia grave** e a **síndrome de Guillain-Barré**, a fraqueza dos músculos respiratórios e dos músculos acessórios da respiração pode levar à insuficiência respiratória e morte conseqüente, apesar de os pulmões funcionarem normalmente.

Estrutura Anatômica dos Pulmões

O pulmão esquerdo tem dois lobos, enquanto o pulmão direito tem três lobos.

O pulmão esquerdo está subdividido em dois lobos e o pulmão direito em três lobos. Cada pulmão tem uma endentação medial, o **hilo**, pelo qual os brônquios primários, as artérias brônquicas e as artérias pulmonares entram, e as veias brônquicas, as veias pulmonares e os vasos linfáticos saem do pulmão. Este grupo de vasos e as vias aéreas que entram pelo hilo constituem a **raiz** do pulmão.

Cada lobo está subdividido em vários **segmentos broncopulmonares** supridos por um brônquio intrapulmonar terciário (segmentar). Os segmentos broncopulmonares, por sua vez, estão subdivididos em muitos **lóbulos**, cada um suprido por um bronquíolo. Os lóbulos estão separados um do outro por septos de tecido conjuntivo, nos quais passam vasos linfáticos e afluentes das veias pulmonares. Ramos das artérias brônquicas e pulmonares acompanham os bronquíolos em seu trajeto pelo centro do lóbulo.

Irrigação Vascular e Linfática do Pulmão

As artérias pulmonares levam para os pulmões sangue desoxigenado proveniente do lado direito do coração. Ramos destes vasos acompanham os tubos brônquicos até os lóbulos pulmonares (ver Fig. 15.7). Quando chegam aos bronquíolos respiratórios, estes vasos formam uma extensa rede de capilares pulmonares constituída exclusivamente por **capilares con-**

tínuos. Como estes capilares têm somente 8 μm de diâmetro, ao passarem por eles, as hemácias se enfileiram, uma após a outra, reduzindo o espaço que os gases têm para percorrer e expondo as hemácias ao oxigênio ao máximo.

No leito capilar, o sangue torna-se oxigenado e, a seguir, é drenado para veias **com** diâmetro crescente. Estes afluentes da veia pulmonar transportam sangue oxigenado e seguem pelos septos entre os lóbulos **pulmonares**. Portanto, as veias seguem um trajeto que é diferente do das artérias, até chegarem ao ápice do lóbulo, onde passam a acompanhar os tubos brônquicos, dirigindo-se para o hilo do pulmão, e levar sangue oxigenado para o lado esquerdo do coração.

As **artérias brônquicas**, ramos da aorta torácica, trazem sangue rico em nutrientes e oxigênio para a árvore brônquica, septos interlobulares e pleura pulmonar. Muitos dos pequenos ramos se anastomosam **com** os do sistema pulmonar. Outros são drenados por afluentes das **veias brônquicas**, que retornam o sangue para o sistema de veias **ázigos**.

O pulmão tem um sistema duplo de drenagem linfática, um sistema superficial de vasos da pleura visceral e uma rede profunda de vasos do interstício pulmonar, mas estes sistemas têm numerosas **interligações**. O sistema superficial de vasos linfáti-

cos forma vários vasos maiores, que drenam para os nodos linfáticos do hilo (bronicopulmonares) na raiz de cada pulmão. A rede profunda está organizada em três grupos que seguem as artérias pulmonares, as veias pulmonares e a árvore brônquica até o nível dos bronquíolos respiratórios. Todas estas redes drenam para os nodos linfáticos na raiz de cada **pulmão**. Vasos linfáticos eferentes provenientes destes linfonodos lançam a linfa no duto torácico, ou no duto linfático direito, que leva a linfa de volta para a junção das veias jugular interna e subclá-**via** dos lados esquerdo e direito, respectivamente.

Inervação dos Pulmões

A cadeia torácica de gânglios simpáticos envia fibras **simpáticas** e o nervo vago envia fibras parassimpáticas para os músculos lisos da árvore brônquica. As **fibras simpáticas** induzem o **relaxamento** dos músculos lisos e, portanto, **broncodilatação** (mas causam constrição dos vasos **sanguíneos** pulmonares: "resposta **paradoxal**"); as **fibras parassimpáticas** induzem **contração** dos músculos lisos brônquicos causando broncoconstrição.

Sinapses envolvem, ocasionalmente, pneumócitos do tipo II, sugerindo a possibilidade da existência de algum controle nervoso sobre a produção do surfactante pulmonar.

Sistema Digestivo: Cavidade Oral

O sistema digestivo, constituído pela cavidade oral, trato alimentar e glândulas associadas, atua na ingestão, mastigação, deglutição, digestão e absorção dos alimentos, assim como na eliminação dos resíduos não digeridos. A fim de realizar estas tarefas variadas, as regiões do sistema digestivo têm estruturas modificadas e especializadas.

Este capítulo assim como os dois capítulos seguintes apresentam de modo detalhado a histologia e as funções das partes que compõem o sistema digestivo. Este capítulo apresenta os componentes da cavidade oral; o Cap. 17 apresenta o trato alimentar (esôfago, estômago, intestino delgado e grosso, reto e ânus), e o Cap. 18 apresenta as glândulas anexas do sistema digestivo (grandes glândulas salivares, pâncreas e fígado e vesícula biliar).

MUCOSA ORAL: RESUMO

A mucosa oral é constituída por epitélio pavimentoso estratificado (não queratinizado, paraqueratinizado ou ortoqueratinizado) e por tecido conjuntivo subjacente, e pode ser dividida em três tipos: mucosa de revestimento, mucosa mastigatória e mucosa especializada.

A cavidade oral é revestida pela **mucosa oral**, composta por **epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado**, ou **paraqueratinizado**, umidificado, e tecido conjuntivo subjacente. As partes da cavidade oral expostas a forças de fricção e de cisalhamento (gingiva, superfície dorsal da língua e palato duro) são cobertas pela **mucosa mastigatória** constituída por epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado, ou completamente queratinizado, e por tecido conjuntivo denso não modelado subjacente. O restante da cavidade oral é recoberto pela **mucosa de revestimento**, composta por epitélio não queratinizado superposto a tecido conjuntivo denso não modelado, porém mais frouxo. Além disso, as regiões da mucosa oral que possuem corpúsculos gustativos (superfície dorsal da língua e áreas do palato mole e da faringe) estão cobertas por uma **mucosa especializada** (especializada para a percepção do gosto).

Os dutos dos três pares das grandes glândulas salivares (parótidas, submandibulares e sublinguais) abrem-se na cavidade oral lançando saliva que umedece a boca. Estas glândulas também produzem e liberam a enzima **amilase salivar**, a fim de quebrar carboidratos, a **lactoferrina** e a **lisozima**, agentes antibacterianos, e a **imunoglobulina secretora (IgA)**. Além disso, as pequenas glândulas salivares, situadas no tecido conjuntivo da mucosa oral, reforçam o fluxo de saliva para a cavidade oral. É nesta que os alimentos, umedecidos pela saliva, mastigados e isolados pela língua, acabam formando massas esféricas com cerca de 2 cm de diâmetro. Estas massas esféricas, cada uma denominada **bolo**, são empurradas pela língua para a faringe onde são deglutidas.

Os lábios formam o limite anterior, enquanto as pregas palatoglossais formam o limite posterior da cavidade oral. As estruturas de interesse, dentro e em torno da cavidade oral, são os lábios, dentes e as estruturas associadas, o palato e a língua.

Lábios

O lábio apresenta três regiões: a pele, a zona vermelha e a mucosa (interna).

Os **lábios**, inferior e superior, geralmente estão em contato um com o outro assemelhando-se a um cadarço, pois guardam a entrada da cavidade oral. O eixo central dos lábios é composto por fibras de músculos **esqueléticos**, responsáveis pela motilidade dos lábios. O lábio pode ser subdividido em três regiões: o aspecto externo, a zona vermelha e a mucosa (interna, úmida).

O **aspecto externo** do lábio é coberto por pele fina à qual estão associados glândulas sudoríparas, folículos pilosos e glândulas **sebáceas**. Esta região é contínua com a **zona vermelha**, a região rosada do lábio, que também está coberta por pele fina. Entretanto, a zona vermelha é destituída de glândulas sudoríparas e folículos pilosos, apesar de glândulas sebáceas não funcionais estarem presentes **ocasionalmente**. A **interdigitação** entre o epitélio e o tecido conjuntivo da mucosa oral (**rete apparatus**) é altamente desenvolvida, de modo que alças de capilares das papilas dérmicas estão próximas da superfície da

pele dando a cor rosa à zona vermelha. A ausência de glândulas funcionais nesta região requer o umedecimento ocasional da zona vermelha pela língua.

A **mucosa (interna)** do lábio sempre está úmida e é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado. O tecido conjuntivo subepitelial é do tipo denso não modelado e contém principalmente pequenas glândulas salivares mucosas.

Dentes

Todos os dentes, decíduos e permanentes, têm coroa, colo e raiz.

Os seres humanos possuem dois conjuntos de dentes: 20 **decíduos (de leite)**, que são substituídos por 32 dentes permanentes (do adulto) constituídos por 20 **dentes sucessores** (que substituem os dentes decíduos) e 12 molares. As duas dentições, decídua e permanente, estão distribuídas de modo uniforme pelas arcadas maxilar e mandibular.

Os vários dentes têm características morfológicas, número de raízes e funções diferentes, tais como agarrar a presa, cortar um pedaço grande em pedaços menores, macerar os pedaços para formar um bolo. Aqui somente é discutida a estrutura geral dos dentes.

Cada dente está suspenso em um soquete ósseo, o **alvéolo**, pelo **ligamento periodontal**, constituído por tecido conjuntivo denso não modelado. A gengiva também ajuda a sustentar o dente, e seu epitélio isola a cavidade oral do tecido conjuntivo subepitelial (Fig. 16.1).

A parte do dente visível na cavidade oral é denominada **coroa**, enquanto a região **contida** dentro do alvéolo é denominada **raiz**. A parte entre a coroa e a raiz constitui o **colo**. Toda a raiz é constituída por três substâncias **calcificadas**, que envolvem a **polpa**, um tecido conjuntivo mole gelatinoso, contida dentro de um espaço contínuo subdividido em câmara **pulpar** e canal da raiz. O canal da raiz se comunica com o espaço do ligamento periodontal através de uma pequena abertura, o forame apical, existente na ponta de cada raiz. **E** através desta abertura que vasos **sanguíneos** e linfáticos, assim como nervos, entram e saem da polpa (Fig. 16.2).

Componentes

Mineralizados

Os componentes mineralizados do dente são esmalte, dentina e cimento.

As estruturas mineralizadas do dente são esmalte, dentina e cimento. A dentina envolve a câmara pulpar e o canal da raiz e está coberta, na coroa, pelo esmalte, e, na raiz, pelo cimento. Portanto, o grosso da substância dura do dente é constituído por dentina. O colo do dente é o local onde o esmalte e o cimento se encontram.

Esmalte

O esmalte recobre a dentina da coroa; ele é constituído por 96% de hidroxiapatita, a substância mais dura do corpo.

O **esmalte** é a substância mais dura do corpo. Ele é translúcido e sua coloração é causada pela dentina subjacente.

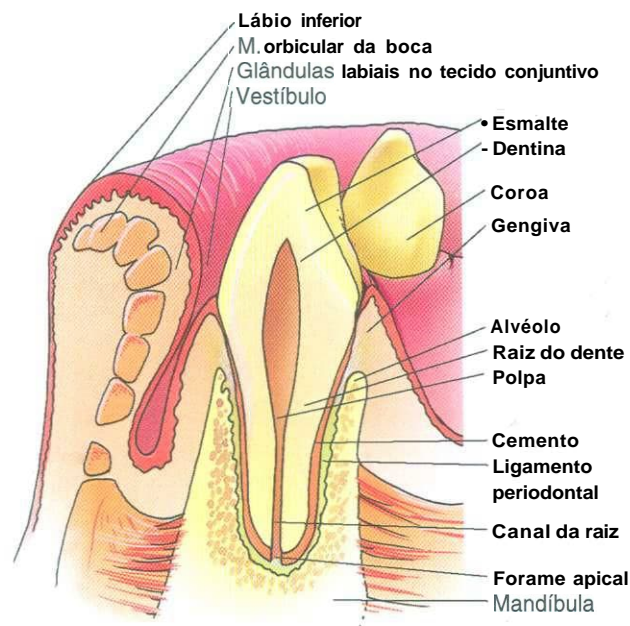


Fig. 16.1 Desenho esquemático da cavidade oral.

O esmalte é constituído em 96% por hidroxiapatita e 4% de material orgânico e água. A parte calcificada do esmalte é composta por grandes cristais cobertos por uma fina camada de matriz orgânica. Os constituintes orgânicos do esmalte são glicoproteínas de alto peso molecular ricas em tirosina, as **enamelinas**, que se assemelham à queratina.

O esmalte é produzido por células denominadas **ameloblastos**, que o secretam diariamente em segmentos de 4 a 8 μm . Estes **segmentos** sucessivos aderem uns aos outros formando **bastões (prismas) de esmalte**, que se estendem por toda a espessura do esmalte indo da junção amelodentinária até a superfície do esmalte. A orientação dos cristais de hidroxiapatita dentro dos bastões de esmalte varia tornando possível subdividi-los em uma cabeça, cilíndrica, à qual está presa uma cauda (esmalte interbastões) com a forma de um retângulo sólido. O esmalte é uma substância não viva; o corpo não pode reparar o esmalte, pois os **ameloblastos** morrem antes da erupção do dente na cavidade oral.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Geralmente a **cárie** constitui o resultado do acúmulo de microorganismos no esmalte e sobre os pequenos defeitos da sua superfície. Estas bactérias metabolizam nutrientes na saliva e na superfície do dente e produzem ácidos que começam a descalcificar o esmalte. Ao proliferar na cavidade que "escavaram", as bactérias e as toxinas que estas liberam aumentam a cárie.

O fluoreto aumenta a dureza do esmalte, especialmente em jovens, tornando o esmalte mais resistente às cáries. A adição de fluoreto ao abastecimento público de água e à pasta dental, assim como sua aplicação tópica nos consultórios dentários reduz muito a incidência de cáries.

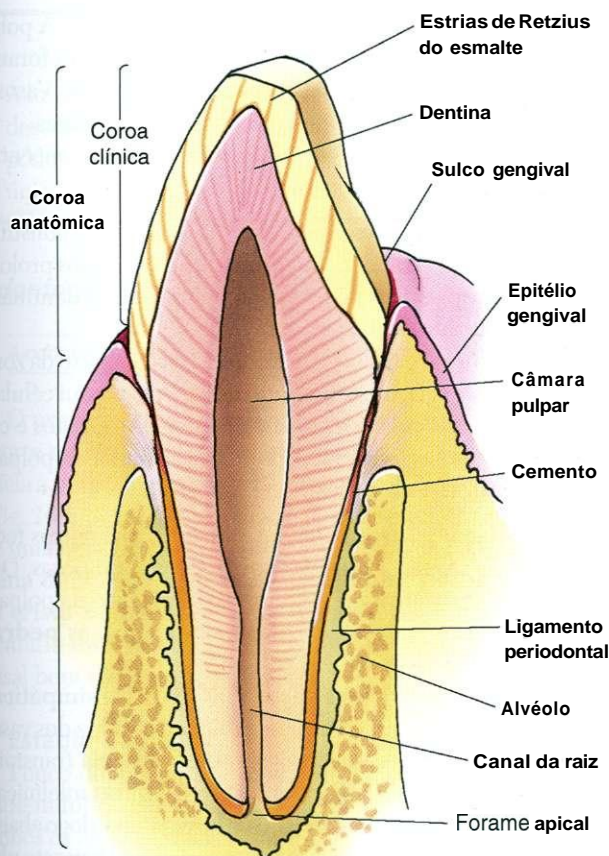


Fig. 16.2 Desenho esquemático de um dente e das estruturas que o cercam.

Como durante a sua formação o esmalte é produzido em segmentos diários, a qualidade do esmalte produzido varia com a saúde da mãe durante os estágios pré-natais, ou com a saúde da pessoa após o nascimento. Portanto, o **bastão de esmalte** reflete o estado metabólico da pessoa durante o período da formação do esmalte, o que resulta em seqüências de segmentos de bastões sucessivos de esmalte hipocalcificado e com calcificação normal. Estas seqüências que se alternam, análogas aos anéis de crescimento do tronco de uma árvore, são evidentes histologicamente e são denominadas **estrias de Retzius**.

A superfície livre de um dente recém-irrompido está coberta por uma substância semelhante a uma lâmina basal, a **cutícula primária do esmalte**, produzida pelas mesmas células que produziram o esmalte. Esta cutícula se desgasta logo após a erupção do dente na cavidade oral.

Dentina

A dentina constitui a maior parte do dente; ela é constituída por hidroxiapatita, 70%, e é a segunda substância mais dura do corpo.

A **dentina** é a segunda substância mais dura do corpo (Fig. 16.3; ver Fig. 16.2). Ela é amarelada, e seu alto grau de elasticidade protege contra fraturas o esmalte, altamente quebradiço, que a recobre. A dentina é composta por 65% a 70% de

hidroxiapatita, 20% a 25% de material orgânico e cerca de 10% de água ligada. A maior parte da substância orgânica é **colágeno do tipo I** associado a proteoglicanos e glicoproteínas.

As células que produzem a dentina são denominadas **odontoblastos**. Ao contrário dos ameloblastos, eles mantêm sua associação com a dentina durante a vida do dente. Estas células estão localizadas na periferia da polpa e seus prolongamentos citoplasmáticos, os **processos odontoblásticos**, ocupam espaços, semelhantes a túneis, dentro da dentina. Estes espaços, cheios de fluido, denominados **túbulos dentinários**, estendem-se da polpa até as junções amelodentinária (na coroa), e **cementodentinária** (na raiz).

Durante a dentinogênese, os odontoblastos produzem cerca de 4 a 8 μm de dentina por dia. A qualidade da dentina, como a do esmalte, varia com a saúde da mãe, antes do nascimento, e da criança, após o nascimento. Portanto, ao longo do comprimento do túbulo dentinário, a dentina apresenta regiões alternadas com calcificação normal e outras com hipocalcificação. Estas últimas são reconhecidas histologicamente como **linhas de Owen**, análogas às estrias de Retzius do esmalte.

Como os odontoblastos permanecem funcionais, a dentina tem a capacidade de auto-reparação, e **dentina reparativa** é produzida sobre a superfície de dentina preexistente na câmara pulpar, o que reduz o tamanho da câmara pulpar com a idade.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A sensibilidade da dentina é mediada por fibras nervosas sensitivas, que estão intimamente associadas aos odontoblastos, a seus prolongamentos e aos túbulos dentinários. Acredita-se que perturbações do fluido tecidual dentro dos túbulos dentinários despolarizem de alguma maneira as fibras nervosas, enviando um sinal para o cérebro, onde este sinal é interpretado como dor.

Cimento

O cimento recobre a dentina da raiz; ele é constituído em 50% por hidroxiapatita e tem aproximadamente a mesma dureza do osso.

O terceiro tecido mineralizado do dente é o **cimento**, uma substância que está restrita à raiz (ver Figs. 16.2 e 16.3). O cimento é constituído por 45% a 50% de hidroxiapatita e 50% a 55% de material orgânico e água ligada. A maior parte do material orgânico é constituído por **colágeno do tipo I** ao qual estão associados proteoglicanos e glicoproteínas.

A região apical do cimento é semelhante ao osso por conter células, os **cementócitos**, dentro de espaços lenticulares, denominados lacunas. Os prolongamentos dos cementócitos se projetam das lacunas e se estendem dentro de **canalículos** estreitos para o ligamento periodontal vascular. Por causa da presença dos cementócitos, este tipo de cimento é denominado **cimento celular**. A região coronal do cimento não contém cementócitos e é denominada **cimento acelular**. Ambos, cimento celular e cimento acelular, possuem **cementoblastos**. Estas células, responsáveis pela formação do cimento, reves-



Fig. 16.3 Fotomicrografia da coroa e do colo de um dente (14X).

tem o cimento na sua interface com o ligamento periodontal e continuam a elaborar cimento durante toda a vida do dente.

Fibras de colágeno do ligamento periodontal, denominadas **fibras de Sharpey**, estão contidas dentro do cimento e no alvéolo e, desta maneira, o ligamento suspende o dente em seu soquete ósseo.

O cimento pode ser reabsorvido por células semelhantes a osteoclastos denominadas **odontoclastos**. Durante a queda dos dentes decíduos e substituição destes dentes por sua contraparte permanente, os odontoclastos reabsorvem o cimento (e a dentina) da raiz.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O cimento não é reabsorvido tão facilmente como o osso, uma propriedade que os ortodontistas aproveitam para movimentar dentes mal posicionados. Exercendo uma força adequada sobre um dente, o ortodontista modifica a forma do soquete ósseo e, conseqüentemente, leva o dente a mover-se para sua posição correta.

Polpa

A polpa, um tecido conjuntivo altamente vascularizado e innervado, está envolvida pela dentina e se comunica com o ligamento periodontal através do forame apical.

A **polpa** dentária é constituída por tecido conjuntivo frouxo gelatinoso, rico em proteoglicanos e glicosaminoglicanos, e dotado de uma extensa rede vascular e nervosa e alguns ele-

mentos vasculares linfáticos (Fig. 16.4; ver Fig. 16.2). A polpa se comunica com o ligamento periodontal através do forame apical, uma pequena abertura na ponta de cada raiz. Vasos e nervos entram e saem da polpa através destas aberturas.

Usualmente, a polpa é subdividida em três zonas concêntricas em torno de um **núcleo central**:

- 1 A **zona odontoblástica**, mais externa, da polpa é constituída por uma única camada de **odontoblastos**, cujos prolongamentos **citoplasmáticos** avançam pelos túbulos dentinários da dentina adjacente.
- 2 A **zona isenta de células** constitui a camada abaixo da zona odontoblástica e, como seu nome indica, não possui células.
- 3 A **zona rica em células**, constituída por fibroblastos e células mesenquimatosas, é a zona mais profunda da polpa e envolve o **núcleo da polpa**.

O núcleo da polpa assemelha-se à maioria dos outros tecidos conjuntivos frouxos, mas não possui células adiposas. Outra diferença importante é a grande vascularização da polpa e a presença ocasional de elementos calcificados, as **pedras pulpares (dentículos)**.

As fibras nervosas pulpares são de dois tipos: (1) **simpáticas** (fibras vasomotoras), que controlam o diâmetro da luz dos vasos sanguíneos, e (2) fibras **sensitivas** responsáveis pela transmissão da sensação de dor. As **fibras da dor** são fibras miélinicas, delgadas, que formam o **plexo de Raschkow**, situado logo abaixo da zona rica em células. Ao continuarem seu trajeto por este plexo, as fibras nervosas tornam-se amielínicas, cruzam a zona isenta de células, penetram no espaço entre os odontoblastos e entram nos túbulos dentinários. Algumas fibras nervosas fazem sinapse com os **odontoblastos**, ou com seus prolongamentos, em vez de penetrarem nos túbulos dentinários.

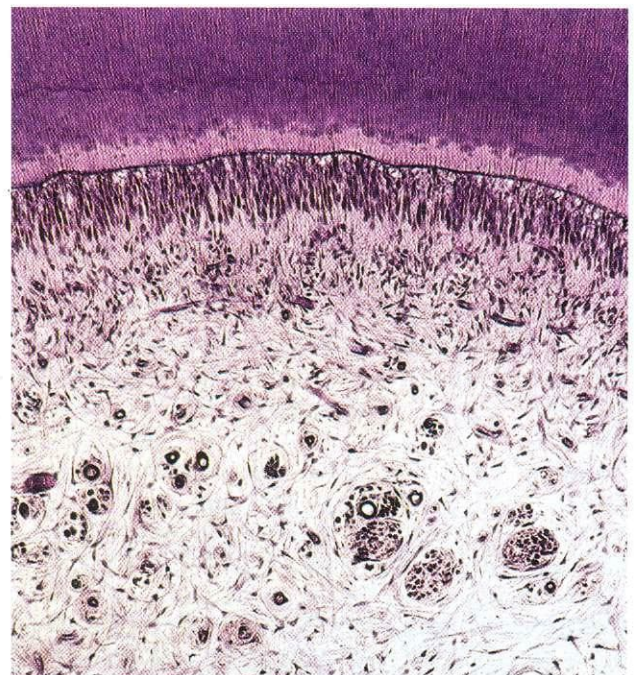


Fig. 16.4 Fotomicrografia da polpa de um dente (132X).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A hemorragia pulpar se evidencia clinicamente por uma descoloração escura do dente. Entretanto, como a polpa pode recuperar-se, a hemorragia não deve constituir a única indicação para tratamento do canal da raiz.

Odontogênese

A odontogênese começa com o aparecimento da lâmina dentária.

O primeiro sinal da **odontogênese** (formação dos dentes) ocorre entre a sexta e sétima semanas da gestação, quando se inicia a proliferação do **epitélio oral**, originário do ectoderma (Fig. 16.5). O resultado desta atividade **mitótica** é a formação de uma faixa de células epiteliais em forma de ferradura, a **lâmina dentária**, circundada por **ectomesênquima**, derivado da **crista neural**, dos arcos mandibular e maxilar. A lâmina dentária está separada do ectomesênquima por uma lâmina basal bem definida.

Estágio do Broto

Pouco depois do aparecimento da lâmina dentária, a atividade mitótica aumenta na parte inferior da faixa epitelial em ambos os arcos. Esta atividade é responsável pela formação de 10 estruturas epiteliais distintas, os **brotos**, dando início ao

estágio do broto do desenvolvimento dentário. Estes brotos prenunciam os 10 dentes **decíduos** dos arcos maxilar e mandibular. O desenvolvimento subsequente, apesar de semelhante para todos os brotos, é assíncrono, e corresponde à ordem de emergência dos vários dentes da criança.

Estágio do Capuz

O estágio do capuz do desenvolvimento dentário é identificado pelo órgão do esmalte constituído por três camadas, o **epitélio externo do esmalte**, o **retículo estrelado** e o **epitélio interno do esmalte**.

Com a proliferação das células do broto, esta estrutura não somente aumenta de tamanho como também muda de forma assumindo uma configuração em três camadas, denominada **capuz**, dando início ao **estágio do capuz** do desenvolvimento do dente. Duas das três camadas — o **epitélio externo do esmalte**, **pavimentoso** simples, **convexo**, e o **epitélio interno do esmalte**, **pavimentoso** simples, **côncavo** — são contínuas uma com a outra em uma região semelhante a uma borda, a **alça cervical**. Eles delimitam uma terceira camada, o **retículo estrelado**, cujas células têm numerosos prolongamentos, que estão em contato uns com os outros. Estas camadas, de origem epitelial, constituem o "gordo" **órgão do esmalte** e estão separadas do ectomesênquima, que as envolve, por uma lâmina basal.

O processo de **morfodiferenciação** é responsável pelo estabelecimento do molde do futuro dente; isto é, o **órgão do esmalte**

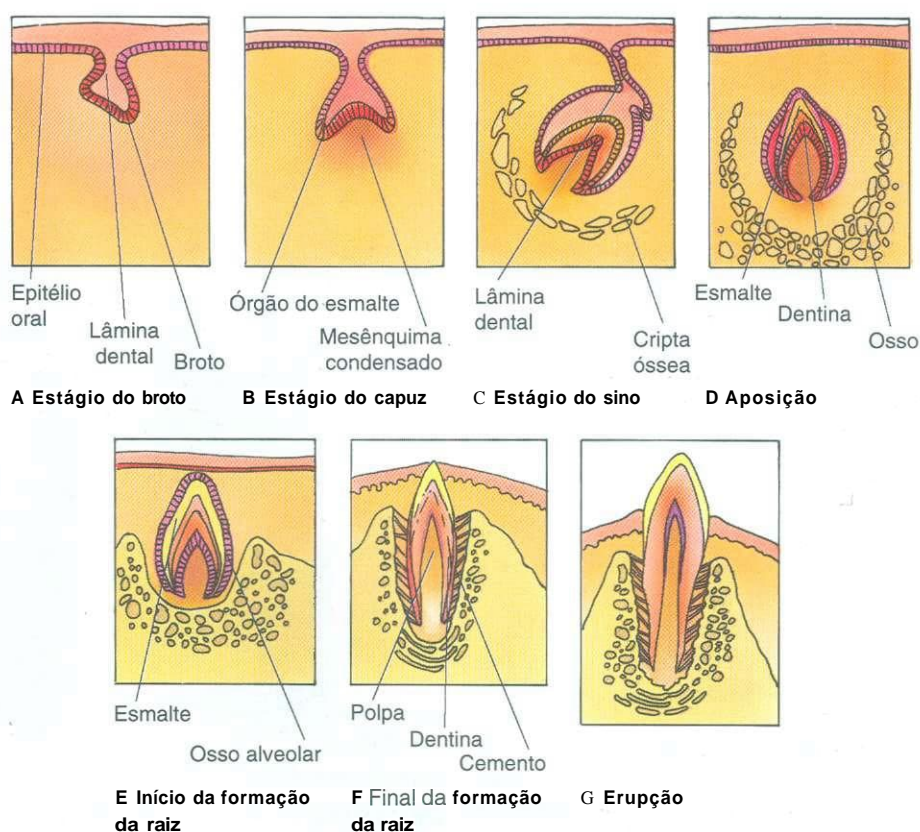


Fig. 16.5 Desenho esquemático da odontogênese.

assume uma forma semelhante à de um incisivo, canino ou molar. Este evento é controlado pelo **nó do esmalte**, um denso acúmulo de células situado adjacente ao epitélio interno do esmalte dentro do corpo do órgão do esmalte. Parece que as células do ectomesênquima da papila dental induzem as células do nó do esmalte a iniciar a expressão de moléculas sinalizadoras, transformando, desta maneira, o nó do esmalte em um dos principais centros de sinalização da morfogênese dentária.

As células do nó do esmalte sintetizam e liberam as **proteínas morfogênicas de osso BMP-2** (*bone morphogenetic proteins*), **BMP-4**, **BMP-7**, **sonic hedgehog**, e **fator de crescimento de fibroblastos-4** (**FGF-4**, *fibroblast growth factor*) em intervalos de tempo específicos, estabelecendo assim um padrão de eventos indutores que levam à formação de dentes com cúspides. Entretanto, as células do nó do esmalte necessitam da presença do **fator de crescimento epidérmico** (**EGF**, *epidermal growth factor*) e de **FGF-4**; caso contrário as células entram em apoptose e morrem. Portanto, o nó do esmalte é responsável pela formação da cúspide; entretanto, uma vez estabelecido o padrão da cúspide, o EGF e o FGF-4 são removidos, as células do nó do esmalte morrem e aquela estrutura não mais pode exercer nenhuma influência na odontogênese. Além disso, o nó do esmalte dos futuros dentes, tais como os incisivos, que não formam cúspides, nunca se torna o principal centro de sinalização; em vez disso, suas células entram em apoptose e morrem durante o estágio do capuz.

A concavidade do órgão do esmalte é preenchida por células ectomesenquimatosas intimamente agrupadas. Este agrupamento de células (**papila dental**) e o órgão do esmalte são coletivamente denominados **germe dentário**. A papila dental, cuja camada de células mais periférica está separada do epitélio interno do esmalte pela lâmina basal, é responsável pela formação da polpa e da dentina do dente. As células ectomesenquimatosas, que envolvem o germe dentário, formam uma cápsula membranosa vascularizada, o **saco dentário**, que dá origem ao cimento, ligamento periodontal e alvéolo. Células maduras do epitélio interno do esmalte formam o esmalte. Portanto, com exceção do esmalte, o dente e suas estruturas associadas se originam de células provenientes da crista neural.

Durante o desenvolvimento do estágio do capuz, um cordão maciço de células epiteliais, a **lâmina sucessora**, originária da lâmina dentária, cresce e se aprofunda no ectomesênquima. As células da ponta da lâmina sucessora proliferam formando um broto, o precursor do **dente sucessor**, que acabará por substituir o **dente decíduo** em desenvolvimento. Como somente há 20 dentes decíduos, somente pode-se formar o mesmo número de dentes sucessores. Os 12 dentes permanentes restantes, denominados **dentes acessionais** (três molares em cada quadrante) por não substituírem a dentição decídua preexistente, originam-se das extensões posteriores das duas lâminas dentárias. A formação da extensão posterior das lâminas dentárias originais começa no 5.º mês da gestação.

Estágio do Sino e Crescimento por Aposição

O estágio do sino é identificado pelo órgão do esmalte com quatro camadas, constituído pelo epitélio externo do esmalte, retículo estrelado, estrato intermediário e epitélio interno do esmalte.

A proliferação das células do germe dentário aumenta o seu tamanho, enquanto o acúmulo de fluido dentro do órgão do esmalte aumenta seu aspecto "gordo". Além disso, sua concavidade se aprofunda e mais uma camada de células forma-se entre o retículo estrelado e o epitélio interno do esmalte do órgão do esmalte. Esta nova camada de células constitui o **estrato intermediário**, e seu aparecimento caracteriza o **estágio do sino** do desenvolvimento dentário. Por causa das mudanças da morfologia do órgão do esmalte e das mudanças da forma de algumas células do germe dentário, este estágio da odontogênese também é denominado **estágio da morfodiferenciação e histodiferenciação**.

Como a maior parte do fluido do órgão do esmalte é **reabsorvida**, grande parte do epitélio externo do esmalte colaba sobre o estrato intermediário, trazendo o saco dental vascularizado para junto da nova camada. A proximidade de vasos **sanguíneos** faz com que o estrato intermediário induza as células pavimentosas simples do epitélio interno do esmalte a se tornarem células colunares produtoras de esmalte, os **ameloblastos** (Fig. 16.6). Em resposta à histodiferenciação das células do epitélio interno do esmalte, as células mais periféricas da papila dental, aquelas em contato com a lâmina basal, também se diferenciam tornando-se células colunares produtoras de dentina, os **odontoblastos** (Fig. 16.7; ver Fig. 16.6).

Pouco depois de os odontoblastos começarem a produzir matriz da dentina na lâmina basal, os ameloblastos também começam a produzir matriz do esmalte. A dentina e o esmalte



Fig. 16.6 Diagrama de uma micrografia eletrônica de um ameloblasto e de um odontoblasto. (De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)



Fig. 16.7 Micrografia eletrônica de odontoblastos de incisivo de rato (3.416X). (De Ohshima H, Yoshida S: The relationship between odontoblasts and pulp capillaries in the process of enamel-related cementum-related dentin formation in rat incisors. Cell Tissue Res 268:51-63, 1992. Copyright Springer-Verlag.)

estão juntos um do outro, e a junção entre eles é denominada **junção amelodentinária (JAD)** (ver Fig. 16.3). O germe dentário encontra-se, então, no **estágio de aposição** da odontogênese.

Durante a formação da dentina, os odontoblastos afastam-se da JAD, mas a extremidade distal de seu prolongamento permanece nesta junção causando o alongamento contínuo deste prolongamento. Esta extensão citoplasmática, denominada **prolongamento odontoblástico**, está envolvida por dentina. O espaço ocupado pelo prolongamento odontoblástico constitui o **túbulo dentinário**.

Da mesma maneira, os ameloblastos também se afastam da JAD e formam um prolongamento denominado **prolongamento de Tomes**. Enquanto os ameloblastos secretam a matriz do esmalte, sua região apical é constringida pela matriz formando o prolongamento de Tomes. Os ameloblastos afastam-se do esmalte recém-produzido e a região da constrição se expande voltando a seu tamanho anterior. A natureza cíclica da formação do prolongamento de Tomes continua até cessar a formação do esmalte. Com a calcificação da matriz da dentina formando a dentina, o processo de calcificação se difunde para a matriz do esmalte, que passa a ser denominada **esmalte**.

Formação da Raiz

A raiz começa a formar-se depois do término da coroa e é organizada pela bainha epitelial radicular de Hertwig.

Quando cessa toda a produção de esmalte e dentina da coroa, o germe dentário entra no próximo estágio da odontogênese, a **formação da raiz**. Os epitélios interno e externo do esmalte da alça cervical se alongam formando uma estrutura semelhante a um manguito denominada **bainha epitelial radicular de Hertwig (BERH)**, constituída por células ectomesenquimatosas localizadas na parte profunda da coroa em desenvolvimento, formando um alongamento da papila dental.

A ausência do estrato intermediário impede as células do epitélio interno do esmalte de se diferenciarem em ameloblastos; portanto, não se forma esmalte na superfície da raiz em desenvolvimento. Entretanto, as células mais periféricas da papila dentária da raiz se diferenciam em odontoblastos e começam a produzir a dentina da raiz. Com o alongamento da BERH, a raiz continua a ser produzida, e a região da BERH mais próxima da alça cervical começa a se desintegrar formando perfurações nesta estrutura semelhante a um manguito. Células ectomesenquimatosas do saco dentário migram através das aberturas da BERH, aproximam-se da dentina recém-formada e se diferenciam em **cementoblastos**. Estas células recém-diferenciadas produzem matriz do cimento, que se torna **cimento calcificado**.

O alongamento da raiz é uma consequência do alongamento da BERH. Com o alongamento da raiz, a coroa aproxima-se e, eventualmente, irrompe na cavidade oral. Apesar de estes dois processos serem simultâneos, a raiz não "empurra" o tecido apical a ela; ao contrário, acredita-se que fibroblastos especializados do saco dental, **miofibroblastos**, tracionem o dente em formação para sua posição correta.

Estruturas Associadas aos Dentes

As estruturas associadas aos dentes são o ligamento periodontal, alvéolo e gengiva.

Ligamento Periodontal

O ligamento periodontal é um tecido conjuntivo denso não modelado cujos principais grupos de fibras, compostos por colágeno tipo I, mantêm o dente suspenso em seu alvéolo.

O **ligamento periodontal (LPD)** está localizado no espaço do ligamento periodontal, definido como a região entre o cimento da raiz e o alvéolo ósseo (ver Figs. 16.1 e 16.2). O espaço do ligamento periodontal tem menos de 0,5 mm de largura. Este tecido conjuntivo, ricamente vascularizado, classificado como tecido conjuntivo denso não modelado, tem **grupos de fibras principais**, constituídos de **fibras colágenas tipo I**, dispostas em padrões específicos predeterminados para absorver e contrabalançar as forças mastigatórias. As extremidades dos grupos de fibras principais estão contidas no alvéolo e no cimento e formam as **fibras de Sharpey**, que possibilitam o ligamento periodontal suspender o dente em seu soquete (Fig. 16.8).

Os **fibroblastos** são as células mais abundantes do ligamento periodontal. Estas células não somente produzem o colágeno e os componentes amorfos intercelulares do LPD, mas também ajudam a **reabsorver** fibras de colágeno sendo, desta maneira, responsáveis pela **grande renovação do colágeno** do ligamento periodontal. Além disso, mastócitos, macrófagos, plasmócitos e leucócitos também estão presentes no ligamento periodontal.

Os nervos do ligamento periodontal incluem (1) **fibras autonómicas**, que regulam o diâmetro da luz das arteríolas; (2) **fibras da dor**, que medeiam a sensação de dor; e (3) **fibras proprioceptivas**, responsáveis pela percepção da orientação espacial.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As fibras **proprioceptivas** do ligamento periodontal são responsáveis pelo **reflexo mandibular**, ou seja a abertura involuntária da mandíbula quando se morde alguma coisa dura de modo inesperado. Este reflexo causa o relaxamento dos músculos da mastigação e a contração dos músculos responsáveis pela abertura da mandíbula, desta maneira protegendo os dentes de fraturas.

Alvéolo

O alvéolo é um soquete ósseo dentro do qual o dente está suspenso pelas fibras do ligamento periodontal.

O processo alveolar, uma continuação óssea da mandíbula e da **maxila**, está dividido em compartimentos, os **alvéolos**, que contêm a raiz do dente, ou as raízes, no caso dos dentes com raízes múltiplas. Os alvéolos adjacentes estão separados um do outro pelo septo interalveolar. O alvéolo tem três regiões (ver Figs. 16.1 e 16.2). As **placas corticais**, dispostas lingual e labialmente, formam uma borda firme de sustentação de osso compacto, revestido por osso esponjoso. Este osso esponjoso en-

volve uma delgada camada de osso compacto, o **osso alveolar propriamente dito**, cuja forma reflete a da raiz suspensa nele.

Arterias nutridoras percorrem canais dentro do osso esponjoso irrigando o alvéolo ósseo. O osso alveolar propriamente dito, que se diz ser sustentado pela placa cortical e pelo osso esponjoso, tem numerosas perfurações. Ramos da artéria **nutridora** vão do osso esponjoso para o ligamento periodontal contribuindo para a **vascularização** deste.

Gengiva

A gengiva está presa à superfície do esmalte por um delgado epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, cuneiforme, denominado epitélio de união.

A **gengiva**, por estar exposta a fortes forças de fricção, possui um epitélio **pavimentoso** estratificado, total ou parcialmente queratinizado (**paraqueratinizado**) (ver Figs. 16.1 e 16.2). Abaixo do epitélio fica um tecido conjuntivo denso não modelado cujas fibras de colágeno do tipo **I** formam grupos semelhantes aos do ligamento periodontal.

Ao aproximar-se do dente, o epitélio gengival faz uma volta fechada, em direção apical (em direção da raiz) segue 1 a 2 mm e prende-se à superfície do esmalte formando hemidesmosmos. O espaço de 1 a 2 mm de profundidade entre a gengiva e o dente constitui o sulco gengival.

A região do epitélio gengival que adere à superfície do esmalte, denominada **epitélio de união**, forma um colar em torno do colo do dente. O epitélio de união cria uma barreira resistente entre a cavidade oral, cheia de bactérias, e o tecido conjuntivo da gengiva. Os grupos de fibras principais da gengiva auxiliam a adesão do epitélio de união à superfície do dente mantendo a integridade da barreira epitelial. Esta barreira é uma estrutura em forma de cunha, com cerca de 1 mm de comprimento e somente cerca de 35 a 50 células de largura, **coronalmente**, e 5 a 7 células de largura, no ápice.

Palato

O palato, constituído pelo palato duro, palato mole e úvula, separa a cavidade oral da cavidade nasal.

As cavidades oral e nasal estão separadas uma da outra pelo **palato duro** e pelo **palato mole**. O palato duro, que ocupa uma posição anterior, é fixo e recebe seu nome por conter uma prateleira óssea. Já o palato mole é móvel, e seu eixo central é constituído por músculo esquelético responsável por seus movimentos.

A **mucosa mastigatória** da superfície oral do **palato duro** é constituída por epitélio **pavimentoso** estratificado queratinizado (ou paraqueratinizado) assentado sobre tecido conjuntivo denso não modelado. O tecido conjuntivo da região lateral anterior do palato duro possui grupos de células adiposas, enquanto o aspecto lateral posterior possui **ácinos** de pequenas glândulas salivares **mucosas**. O aspecto nasal do palato duro está coberto por epitélio respiratório com manchas ocasionais de epitélio **pavimentoso** estratificado não queratinizado.

A superfície oral do **palato mole** está coberta pela **mucosa de revestimento**, constituída por epitélio **pavimentoso** estra-



Fig. 16.8 Oligamento periodontal é um tecido conjuntivo denso, não modelado, localizado entre o cemento da raiz e o alvéolo ósseo (132X).

tificado não queratinizado e tecido conjuntivo denso não modelado subjacente contendo pequenas glândulas salivares mucosas, que são contínuas com as do palato duro. O epitélio do aspecto nasal, assim como o do palato duro, é do tipo colunar ciliado pseudo-estratificado. A extensão mais posterior do palato mole forma a **úvula**, cujo aspecto **histológico** é semelhante ao do palato mole, mas seu epitélio é composto somente por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado.

Língua

A língua está dividida em três regiões: os dois terços anteriores, o terço posterior e a raiz.

A **língua** é a maior estrutura da cavidade oral. Sua grande mobilidade lhe é dada por seu principal constituinte, a grande massa de fibras musculares entrelaçadas (Fig. 16.9). As fibras musculares podem ser classificadas em dois grandes grupos: as originárias de fora da língua, os **músculos extrínsecos**, e as que se originam dentro dela e nela se inserem, os **músculos intrínsecos**. Os músculos extrínsecos são **responsáveis** pela movimentação da língua para dentro e para fora da boca, assim como pela movimentação lateral, enquanto os músculos intrínsecos alteram a forma da língua. Os músculos intrínsecos estão dispostos em quatro grupos: superior e inferior longitudinal, vertical e transverso.

A língua tem uma superfície dorsal, uma superfície ventral e duas superfícies laterais. A superfície dorsal possui duas regiões desiguais, uma maior, constituída pelos **dois terços anteriores**, e outra menor, o **terço posterior**. Estas duas regiões estão separadas por um sulco raso em forma de **V**, o **sulco terminal**, cujo ápice é posterior e contém uma **concaidade** profunda, o **forame cego**.

A **superfície** dorsal do terço posterior da língua é desigual por causa da presença das tonsilas linguais (ver Cap. 12). A porção mais posterior da língua é denominada **raiz da língua**. As papilas linguais, a maioria das quais se projeta acima da superfície, cobrem os dois terços anteriores da superfície dorsal da língua.

Papilas Linguais

Há quatro tipos de papilas linguais: filiformes, fungiformes, foliadas e circunvaladas.

Com base em sua estrutura e função, as papilas linguais são divididas em quatro tipos: **filiformes**, **fungiformes**, **foliadas** e **circunvaladas** (Fig. 16.10; ver Fig. 16.9). Todas elas estão localizadas anteriormente ao sulco terminal no aspecto dorsal ou lateral da língua.

As numerosas **papilas filiformes** são estruturas delgadas, que dão um aspecto aveludado à superfície dorsal (ver Figs. 16.9

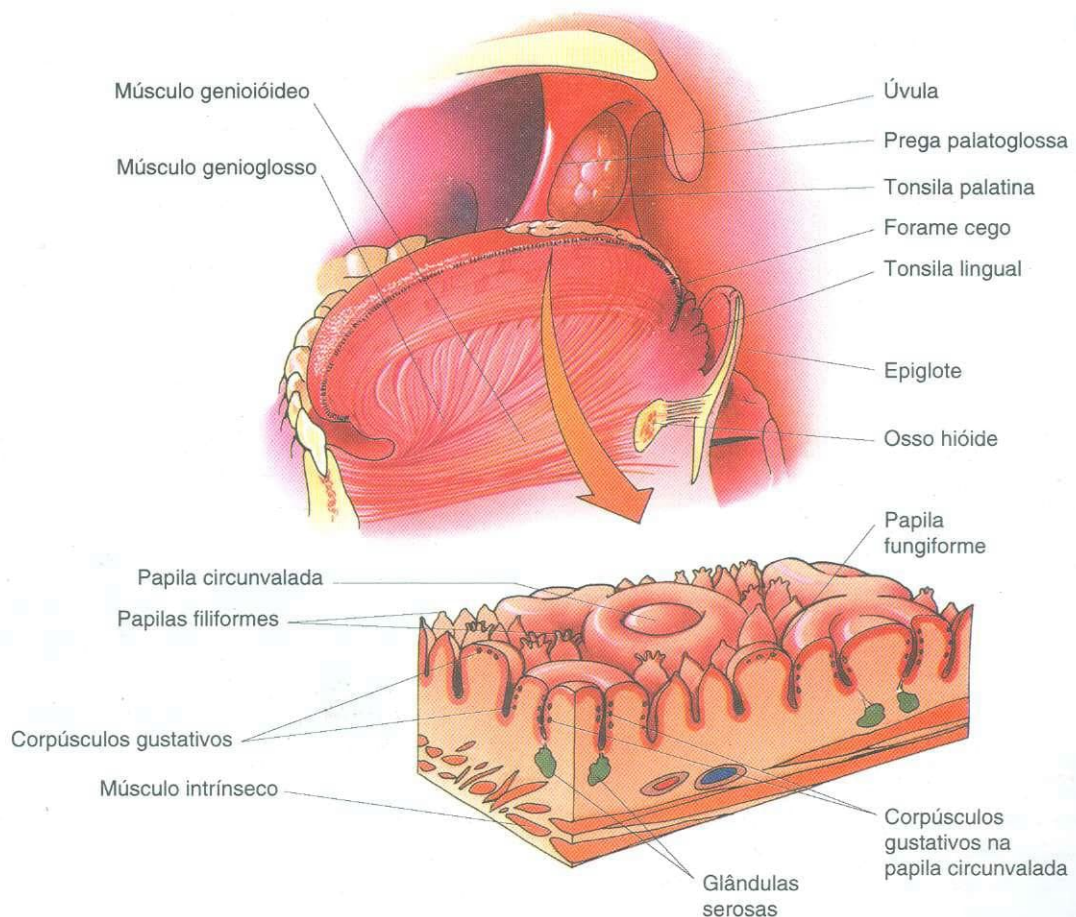


Fig. 16.9 Desenho esquemático da língua e das papilas linguais.

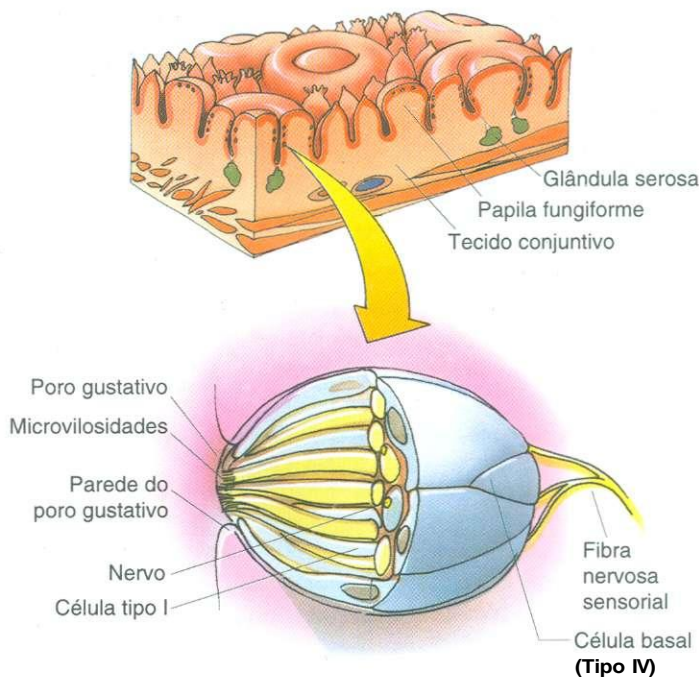


Fig. 16.10 Desenho esquemático de papilas linguais e de um corpúsculo gustativo.

e 16.10). Estas papilas são cobertas por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado e auxiliam a retirar alimentos de uma superfície. O alto grau de queratinização é especialmente visível na língua do gato tornando-a semelhante a uma lixa. As papilas filiformes não possuem corpúsculos gustativos.

A **papila fungiforme** assemelha-se a um cogumelo cujo pedículo delgado liga um chapéu largo à superfície da língua (ver Figs. 16.9 e 16.10). O revestimento epitelial desta papila é

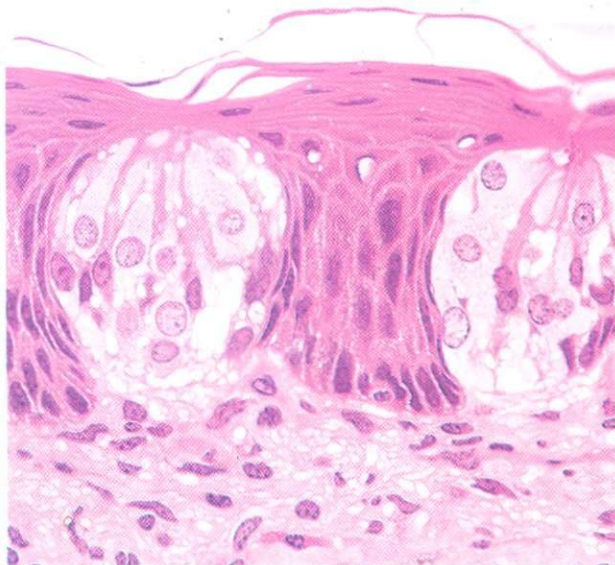


Fig. 16.11 Fotomicrografia de corpúsculos gustativos de macaco (497X).

pavimentoso estratificado não queratinizado; por isso, o sangue que circula por **alças** capilares subepiteliais é visível como pontos vermelhos distribuídos ao acaso entre as papilas filiformes no dorso da língua. As papilas fungiformes têm corpúsculos gustativos no aspecto dorsal de seu chapéu.

As **papilas foliadas** estão localizadas ao longo do aspecto posterolateral da língua. Elas aparecem como sulcos verticais que lembram as páginas de um livro. Estas papilas têm corpúsculos gustativos funcionais no recém-nascido, mas estes corpúsculos degeneram no segundo ou terceiro ano de vida. Dutos delgados de pequenas **glândulas** salivares **de von Ebner**, localizadas no eixo central da língua, abrem-se na base dos sulcos.

Há 8 a 12 **papilas vaiadas** dispostas em V imediatamente anteriores ao sulco terminal. Estas papilas, submersas na superfície da língua, estão circundadas por um sulco revestido por epitélio. Na base do sulco abrem-se delgados dutos de glândulas de von Ebner (ver Figs. 16.9 e 16.10). O revestimento epi-



Fig. 16.12 Micrografia eletrônica de pequeno aumento de um corpúsculo gustativo da epiglote de cordeiro (2.353X). B, célula basal; I, célula tipo I; II, célula tipo II; P, poro gustativo; Pg, célula perigemal. Cabeças de seta representam fibras nervosas; seta representa uma estrutura semelhante a uma sinapse entre uma célula do tipo I e uma fibra nervosa. (De Sweazy RD, Edwards CA, Kapp BM: Fine structure of taste buds located on the lamb epiglottis. Anat Rec 238:517-527, 1994. Copyright © 1994. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

telial do sulco e o lado (mas não o dorso) destas papilas têm corpúsculos gustativos.

CORPÚSCULOS GUSTATIVOS. OS corpúsculos gustativos são órgãos sensoriais intra-epiteliais, que agem na percepção do gosto. A superfície da língua e o aspecto posterior da cavidade oral têm aproximadamente 3.000 corpúsculos gustativos. Cada corpúsculo gustativo, composto por 60 a 80 células fusiformes, é uma estrutura oval com 70 a 80 μm de comprimento e 30 a 40 μm de largura, e é nitidamente mais claro que o epitélio que o envolve (Figs. 16.10, 16.11 e 16.12). A extremidade estreita do corpúsculo gustativo, localizada junto da superfície livre do epitélio, projeta-se formando uma abertura, o **poro gustativo**, constituído por células epiteliais pavimentosas, que cobrem o corpúsculo gustativo (ver Fig. 16.12).

O corpúsculo gustativo é constituído por quatro tipos de células:

- Células basais (células tipo IV)
- Células escuras (células tipo I)
- Células claras (células tipo II)
- Células intermediárias (células tipo III)

Não é conhecida a relação entre os vários tipos de células, apesar de os investigadores concordarem que as células basais funcionam como células de reserva e regeneram as células do

corpúsculo gustativo, que têm uma vida média de 10 dias. A maioria dos pesquisadores acredita na seguinte progressão: As células basais dão origem às células escuras, que amadurecem tornando-se células claras, que se tornam células intermediárias e morrem.

Fibras nervosas penetram no corpúsculo gustativo e fazem junções sinápticas com células do tipo I, tipo II e tipo III, uma indicação de que todos os três tipos celulares provavelmente funcionam na discriminação do gosto. Cada um destes tipos celulares tem microvilosidades longas e delgadas, que fazem **protrusão** para fora do poro gustativo (ver Fig. 16.12). No passado, estas microvilosidades foram observadas com o microscópio óptico e foram denominadas **pêlos gustativos**.

Há quatro sensações primárias do gosto: salgado, doce, ácido e amargo. Acredita-se que, apesar de cada corpúsculo gustativo poder discernir cada uma das quatro sensações, cada corpúsculo gustativo se especializa em dois dos quatro gostos. A reação a estas modalidades do gosto é causada pela presença de canais iónicos específicos (salgado e ácido) e receptores de membrana acoplados à proteína G (amargo e doce) no plasmalema das células do corpúsculo gustativo.

O processo da percepção de gostos complexos é causado mais pelo aparelho olfativo do que pelos corpúsculos gustativos, como evidenciado pela **diminuição** da capacidade gustativa das pessoas com congestão nasal.

Sistema Digestivo: Canal Alimentar

17

O **canal alimentar**, continuação da cavidade oral, é a porção tubulosa do trato digestivo. É nele que os alimentos são agitados, **liquefeitos** e digeridos; seus elementos nutritivos e a água são absorvidos; e eliminados os componentes não **digeríveis**. O canal alimentar, que tem cerca de 9 metros de comprimento, está subdividido em regiões **morfologicamente** distintas: esôfago, estômago, intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) e intestino grosso (ceco, cólon, reto, canal anal e apêndice).

Antes de apresentar as regiões individuais do canal alimentar, é preferível descrever o plano geral do trato digestivo. Uma vez compreendido o esquema geral do canal alimentar, é mais fácil assimilar as variações do tema comum.

PLANO GERAL DO CANAL ALIMENTAR

O canal alimentar é constituído pelas seguintes camadas **concêntricas**: **mucosa**, **submucosa**, **muscular externa**, e **serosa (adventícia)**.

O canal alimentar é constituído por várias camadas **histológicas**, que estão ilustradas, esquematicamente, na Fig. 17.1. Estas camadas são **inervadas** por nervos parassimpáticos e simpáticos, assim como por fibras sensitivas.

Camadas Histológicas

Freqüentemente, a histologia do canal alimentar é discutida em termos de quatro camadas amplas: **mucosa**, **submucosa**, **muscular externa** e **serosa (ou adventícia)**. Estas camadas são semelhantes em toda a extensão do trato digestivo, mas apresentam modificações e especializações regionais.

Mucosa

A luz do canal alimentar é revestida por um **epitélio**, abaixo do qual fica um tecido conjuntivo denominado **lâmina própria**. Muito **vascularizado**, este tecido conjuntivo contém glândulas assim como vasos linfáticos e nódulos linfáticos ocasionais. A **muscular da mucosa**, uma capa de músculo liso disposto em duas camadas, uma interna, circular, e outra externa,

longitudinal, envolve a lâmina própria. O **epitélio**, a lâmina própria e a muscular da mucosa são denominados, coletivamente, **mucosa**.

Submucosa

A mucosa é envolvida por uma camada de tecido conjuntivo fibroelástico denso não modelado, a **submucosa** (ver Fig. 17.1); esta camada não contém glândulas, exceto no esôfago e no duodeno. A submucosa contém vasos **sanguíneos** e linfáticos, assim como um componente do sistema nervoso **entérico**, denominado **plexo submucoso de Meissner**. Este plexo, que também contém corpos de células nervosas pós-ganglionares do parassimpático, controla a **motilidade** da mucosa (e, de modo limitado, a da submucosa) e a atividade secretora de suas glândulas.

Muscular

Externa

Geralmente a muscular externa é constituída por músculo liso disposto em duas camadas, uma interna, circular, e outra externa, longitudinal.

A submucosa está envolvida por uma espessa camada muscular, a **muscular externa**, responsável pela **atividade peristáltica**, que movimenta o conteúdo da luz ao longo do trato alimentar. A muscular externa é composta por músculo liso (exceto no esôfago) e, geralmente, está organizada em uma camada circular, interna, e outra longitudinal, externa. Um segundo componente do sistema nervoso entérico, denominado **plexo mientérico de Auerbach**, situado entre estas duas camadas, regula a atividade da muscular externa (e, de um modo limitado, a atividade da **mucosa**). O plexo de Auerbach também contém alguns corpos de células nervosas pós-ganglionares do parassimpático.

A reconstrução tridimensional da muscular da mucosa e da muscular externa mostra que tanto a camada circular interna como a longitudinal externa têm uma disposição helicoidal. Entretanto, o passo das duas **hélices** é diferente, pois o passo da camada circular interna é curto, enquanto o da camada longitudinal externa é largo.

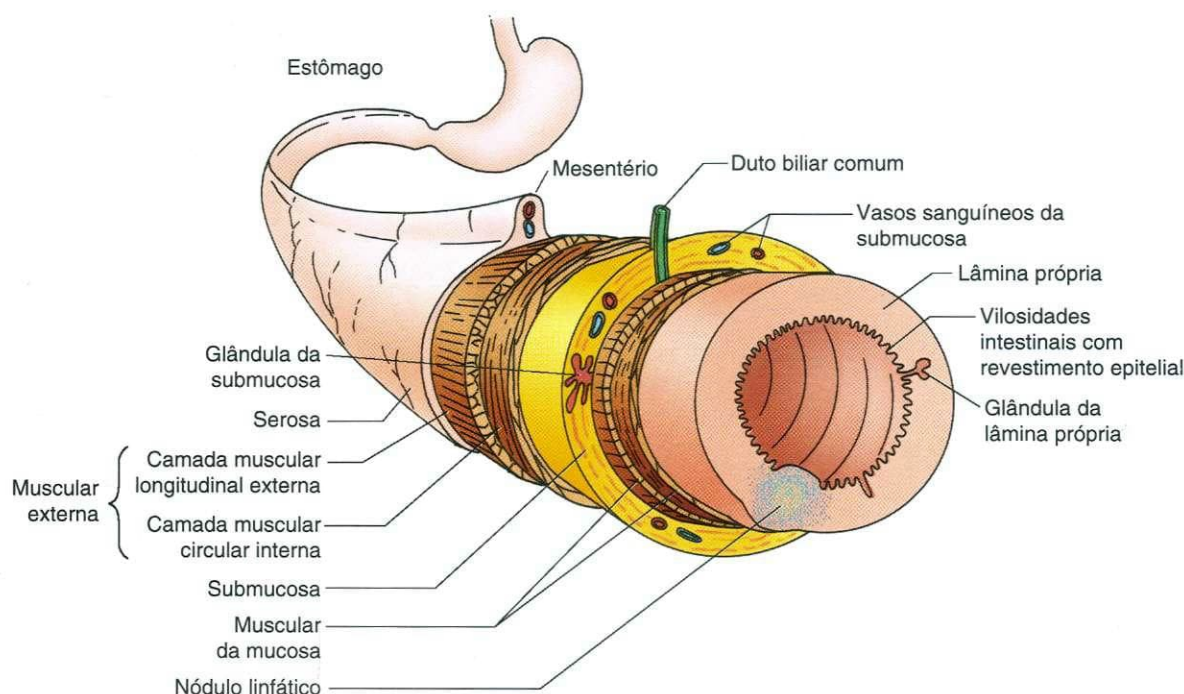


Fig. 17.1 Desenho esquemático do trato alimentar.

Serosa ou Adventícia

A muscular externa está envolvida por uma camada delgada de tecido conjuntivo, que pode, ou não, estar circundada pelo epitélio pavimentoso simples do peritônio visceral. Quando a região do canal alimentar é intraperitoneal, ela está envolvida pelo peritônio e esta cobertura é denominada **serosa**. Quando o órgão é retroperitoneal, ele fica aderido à parede do corpo por sua **adventícia**.

Inervação do Trato Digestivo

O sistema nervoso entérico, que inerva o canal alimentar, é modulado pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático.

A inervação do canal alimentar é composta por duas partes: o sistema nervoso entérico e os componentes simpático e parassimpático. O sistema nervoso entérico, auto-suficiente, é o principal fator controlador; entretanto, normalmente suas funções são modificadas pelos componentes simpático e parassimpático. Realmente, quando são interrompidas as conexões do simpático e do parassimpático em toda a extensão do trato digestivo, o canal alimentar pode exercer todas as suas funções sem grandes problemas.

Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso entérico é um sistema nervoso independente constituído por uma sequência de numerosos gânglios que formam o plexo submucoso de Meissner e o plexo mientérico de Auerbach.

O trato digestivo possui seu próprio sistema nervoso independente (o **sistema nervoso entérico**) que está presente em

toda a extensão do canal alimentar, do esôfago ao ânus. O sistema nervoso entérico controla as funções de secreção e motilidade do canal alimentar. Os cerca de 100 milhões de neurônios do sistema nervoso entérico estão distribuídos por um grande número de pequenos grupos de corpos de células e fibras nervosas associadas, no **plexo mientérico de Auerbach** e no **plexo submucoso de Meissner**. É interessante observar que o número de neurônios associados ao sistema nervoso entérico é aproximadamente o mesmo que o número total de neurônios contidos na medula espinhal, sugerindo que o sistema nervoso entérico é uma entidade importante. Alguns pesquisadores propuseram que ele deve ser considerado como o terceiro componente do sistema nervoso autônomo (sistemas simpático, parassimpático e entérico).

Apesar de terem numerosas interligações, os dois plexos exercem funções diferentes. De um modo geral, a motilidade peristáltica do trato digestivo está sob a direção do plexo mientérico, enquanto a função secretora e os movimentos da mucosa, assim como a regulação do fluxo sanguíneo localizado, são regidos pelo plexo submucoso. Além disso, o plexo mientérico está envolvido não somente com as condições locais, mas também com as condições ao longo de grande parte do trato digestivo, enquanto o plexo submucoso se concentra nas condições locais na vizinhança de um determinado grupo de células nervosas. Assim como em todas as generalizações, há exceções à regra; por isso, deve ser compreendido que há um grande número de interações entre os dois conjuntos de plexos, e tem sido sugerida a possibilidade de controles cruzados.

Na parede do canal alimentar também foram descritos **componentes sensitivos**. Estes componentes transmitem informações relativas ao conteúdo da luz, estado da musculatura e das

secreções do intestino para os plexos na proximidade desta informação, assim como para os plexos situados a grande distância do local da fonte da informação. Realmente, algumas informações são transmitidas para gânglios simpáticos, assim como para o sistema nervoso central, por fibras nervosas que acompanham fibras da inervação simpática e parassimpática do intestino.

Inervação Parassimpática e Simpática do Trato Digestivo

A inervação parassimpática estimula o peristaltismo, inibe os músculos dos esfíncteres e desencadeia a atividade secretora; os nervos simpáticos inibem o peristaltismo e ativam os músculos dos esfíncteres.

O trato digestivo recebe sua **inervação parassimpática** através do nervo vago, exceto o cólon descendente e o reto, que são **inervados** pelo componente **sacro do parassimpático**. A maioria das fibras do vago é sensitiva e leva informações de receptores da mucosa e da muscular do canal alimentar para o sistema nervoso central. Frequentemente, as respostas a estas informações são levadas pelas fibras do vago para o canal alimentar. Este processo é denominado **reflexo vagovagal**. As fibras parassimpáticas fazem sinapse com corpos de células nervosas parassimpáticas pós-ganglionares assim como com corpos de células nervosas do sistema nervoso entérico de ambos os plexos. A inervação parassimpática é responsável pela indução da secreção pelas glândulas do trato digestivo, assim como pela contração do músculo liso.

A **inervação simpática** provém dos nervos esplâncnicos. As fibras simpáticas são vasomotoras e controlam o fluxo sanguíneo para o canal alimentar.

Generalizando, pode-se dizer que a inervação parassimpática **estimula o peristaltismo, inibe os músculos dos esfíncteres e desencadeia a atividade secretora**, enquanto a inervação simpática **inibe o peristaltismo e ativa os músculos dos esfíncteres**.

No restante deste capítulo discutem-se as várias regiões do canal alimentar e examina-se como elas diferem do plano geral.

ESÔFAGO

O **esôfago** é um tubo muscular com aproximadamente 25 cm de comprimento, que transporta o bolo alimentar da faringe oral para o estômago.

Histologia do Esôfago

Mucosa

A mucosa do esôfago é constituída por um epitélio pavimentoso estratificado, uma lâmina própria fibroelástica e uma camada de músculo liso disposto longitudinalmente, a muscular da mucosa.

A **mucosa** do esôfago é composta por três camadas: epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa (Fig. 17.2).

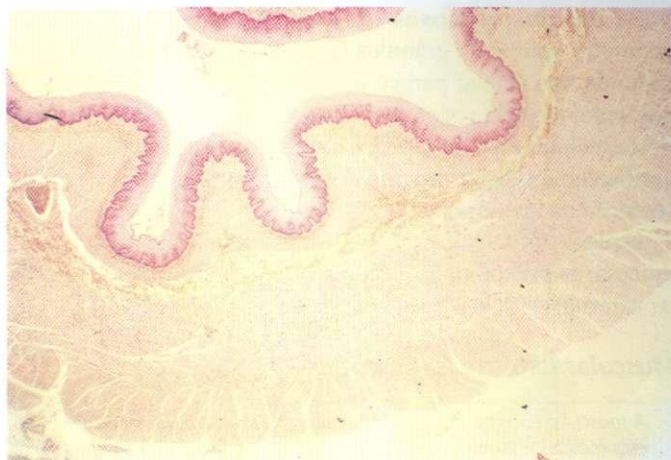


Fig. 17.2 Esôfago. Notar que a luz é revestida por epitélio pavimentoso estratificado (17X).

A luz do esôfago, revestida por **epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado** com 0,5 mm de espessura, geralmente encontra-se colabada e abre-se somente durante o processo da deglutição. Dispersas pelo epitélio encontram-se células apresentadoras de antígeno, denominadas **células de Langerhans**, que fagocitam e cindem antígenos reduzindo-os a pequenos **polipeptídeos** denominados epitopos. Estas células também sintetizam moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) II, ligam os epitopos a estas moléculas, e colocam o complexo MHC II-epítipo no aspecto externo de seu plasmalema. A seguir, as células de Langerhans migram para linfonodos onde apresentam o complexo MHC II-epítipo a linfócitos (ver Cap. 12).

A **lâmina própria** não apresenta nada de especial. Ela contém as **glândulas cardíacas esofágicas**, situadas em duas regiões do esôfago, um grupo fica perto da faringe e o outro perto da junção com o estômago. A **muscular da mucosa** não é usual, pois é constituída por somente uma única camada longitudinal de fibras de músculo liso, que se tornam mais espessas na proximidade do estômago.

As glândulas cardíacas esofágicas produzem muco, que cobre o revestimento do esôfago, **lubrificando-o** para proteger o epitélio quando da passagem do bolo alimentar para o estômago. Como estas glândulas se assemelham a glândulas da região do **cárdia** do estômago, alguns pesquisadores sugeriram que elas são manchas ectópicas de tecido gástrico.

Submucosa

A submucosa do esôfago contém glândulas mucosas denominadas glândulas esofágicas propriamente ditas.

A **submucosa** do esôfago é constituída por tecido conjuntivo denso fibroelástico, que contém as **glândulas esofágicas propriamente ditas**. O esôfago e o duodeno são as duas únicas regiões do canal alimentar contendo glândulas na submucosa. A microscopia eletrônica destas glândulas **tubuloacinosas** indica que suas unidades secretoras são compostas por dois tipos de células, células mucosas e células serosas.

As **células mucosas** têm núcleos achatados basais e acúmulos apicais de grânulos de secreção cheios de muco. O segundo tipo celular parece ser constituído por **células serosas**, cujo núcleo é redondo e central. Os grânulos de secreção destas células contêm a proenzima **pepsinogênio** e o agente antibacteriano **lisozima**. Os dutos destas glândulas lançam a secreção na luz do esôfago.

O plexo submucoso fica em sua posição usual dentro da submucosa, na proximidade da camada circular interna da muscular externa.

Muscular Externa e Adventícia

A muscular externa do esôfago é composta por células musculares esqueléticas e lisas.

A **muscular externa** do esôfago está disposta em duas camadas, uma circular interna e outra longitudinal externa. Entretanto, estas camadas musculares não são usuais, pois são compostas por fibras musculares esqueléticas e lisas. A muscular externa do terço superior do esôfago tem principalmente músculo esquelético; o terço médio possui músculo esquelético e liso; e o terço inferior tem somente fibras musculares lisas. O plexo de Auerbach ocupa sua posição usual entre as camadas musculares circular interna e longitudinal externa da muscular externa.

O esôfago está coberto por uma **adventícia** até o ponto em que perfura o diafragma, depois do que fica coberto por uma serosa.

Histofisiologia do Esôfago

O esôfago não possui um esfíncter anatômico, mas possui dois esfíncteres fisiológicos (o **esfíncter faringoesofágico** e o **esfíncter gastroesofágico**), que impedem o refluxo do esôfago para a faringe e do estômago para o esôfago, respectivamente. Ao chegar ao esôfago, o bolo alimentar é levado através dos movimentos **peristálticos** da muscular externa para o estômago a uma velocidade de cerca de 50mm/s.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Ao passar pelo diafragma, o esôfago é reforçado por fibras desta estrutura muscular. Em algumas pessoas, o desenvolvimento anormal leva à formação de uma fenda no diafragma em torno da parede do esôfago, tornando possível a herniação do estômago para dentro da caixa torácica. Esta condição, denominada **hérnia do hiato**, enfraquece o esfíncter gastroesofágico permitindo o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago.

ESTÔMAGO

O estômago é responsável pelo processamento do alimento ingerido transformando-o em um fluido ácido, espesso, denominado quimo.

O **estômago**, a região mais dilatada do canal alimentar, é uma estrutura semelhante a um saco que, no adulto médio,

pode acomodar aproximadamente 1.500 ml de comida e suco gástrico, em sua distensão máxima. O bolo alimentar passa pela junção **gastroesofágica** e penetra no estômago onde é processado transformando-se em um fluido **viscoso** denominado **quimo**. Através da **valva pilórica**, o estômago lança, de modo intermitente, pequenas alíquotas de seu conteúdo no duodeno. O estômago **liquefaz** os alimentos, continuando a digerir-los através da produção de ácido clorídrico e das enzimas **pepsina**, **renina** e **lipase gástrica**, assim como produzindo hormônios parácrinos.

Anatomicamente, o estômago possui uma **curvatura menor**, **côncava**, e uma **curvatura maior**, **convexa**. A observação macroscópica mostra que o estômago tem quatro regiões:

- **Cárdia:** uma região estreita, situada na junção gastroesofágica, com 2 a 3 cm de largura
- **Fundo:** uma região em forma de cúpula à esquerda do esôfago, freqüentemente cheia de gás
- **Corpo:** a maior região, responsável pela formação do quimo.
- **Piloro:** uma porção estreitada, afunilada, dotada do espesso esfíncter pilórico, que controla a liberação intermitente do quimo para o duodeno.

Histologicamente, o fundo e o corpo são idênticos. Todas as regiões gástricas apresentam **rugos**, dobras longitudinais da mucosa e da submucosa, que desaparecem no estômago distendido. As rugas tornam possível a expansão do estômago quando este se enche com comida e suco gástrico. Além disso, o revestimento epitelial do estômago se invagina na mucosa formando **fossetas gástricas (fovéolas)**, mais rasas na região do cárdia, e mais profundas na região pilórica. As fossetas gástricas aumentam a área da superfície do revestimento gástrico. De cinco a sete **glândulas gástricas**, situadas na lâmina própria, desembocam no fundo de cada fosseta gástrica.

Histologia Gástrica

A discussão sobre o estômago, que se segue, apresenta de modo detalhado a região fúndica, pois a anatomia microscópica de cada uma das regiões restantes é uma variação da histologia desta região. A Fig. 17.3 mostra esquematicamente os elementos histológicos principais da região fúndica.

Mucosa Fúndica

A **mucosa** da região fúndica do estômago é constituída pelos três componentes usuais: (1) epitélio revestindo a luz; (2) tecido conjuntivo subjacente, a lâmina própria; e (3) as camadas de músculo liso formando a muscular da mucosa.

Epitélio

O revestimento epitelial do estômago secreta um muco visível, que adere e protege o revestimento gástrico.

A luz da região fúndica do estômago está revestida por um epitélio colunar simples composto por **células de revestimento superficial**, que produzem uma camada espessa de muco,

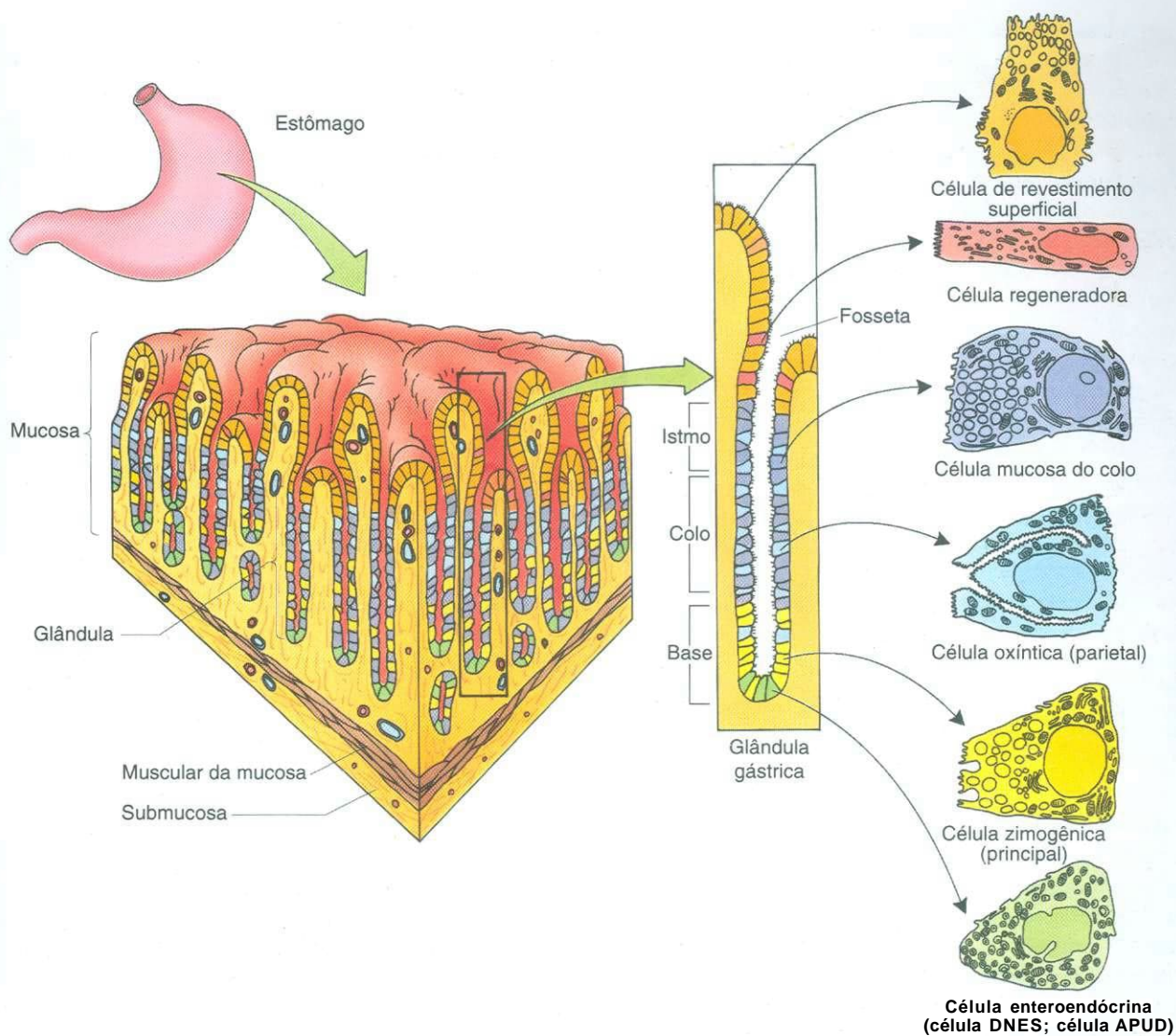


Fig. 17.3 Desenho esquemático da região fúndica do estômago e uma glândula fúndica e sua composição celular.

denominada **muco visível** (Fig. 17.4A). O muco visível é semelhante a um gel e adere ao revestimento do estômago protegendo-o da autodigestão. Além disso, íons bicarbonato presos nesta camada de muco são capazes de manter um pH relativamente neutro na sua interface com a membrana celular que reveste a superfície, a despeito do pH baixo (ácido) do conteúdo da luz. As células de revestimento superficial penetram nas fossetas gástricas formando o revestimento epitelial destas. **Células regeneradoras** também estão presentes na base das fossetas, mas, por serem mais numerosas no colo das glândulas gástricas, elas são discutidas junto com estas.

A microscopia eletrônica das células de revestimento superficial apresentam na sua superfície microvilosidades curtas cobertas pelo glicocálix. Seu citoplasma apical possui grânulos de secreção contendo uma substância homogênea, precursora do muco (Fig. 17.5). As membranas laterais destas células de revestimento superficial formam **zônulas** de oclusão e **zônulas** de adesão com as de células vizinhas. O citoplasma situado entre seu núcleo basal e os grânulos de secreção apicais está ocupa-

do principalmente por mitocôndrios e pelo aparelho de síntese e empacotamento de proteínas da célula.

Lâmina Própria

O tecido conjuntivo frouxo, altamente vascularizado, da lâmina própria tem uma abundante **população** de plasmócitos, linfócitos, mastócitos, fibroblastos, assim como células musculares lisas **ocasionais**. Grande parte da lâmina própria está ocupada pelos 15 milhões de glândulas gástricas, intimamente próximas, denominadas **glândulas fúndicas (oxínticas)** da região fúndica (Fig. 17.4B).

GLÂNDULAS FÚNDICAS. Cada **glândula fúndica** estende-se da muscular da mucosa até a base da fosseta gástrica e está subdividida em três regiões: (1) istmo, (2) colo e (3) base, das quais a base é a mais comprida (ver Fig. 17.3). O epitélio colunar simples que constitui a glândula fúndica é composto por seis tipos celulares: as células de revestimento superficial, células parietais (oxínticas), células regeneradoras (tronco), células mucosas do colo, células principais (zimogênicas) e **células**

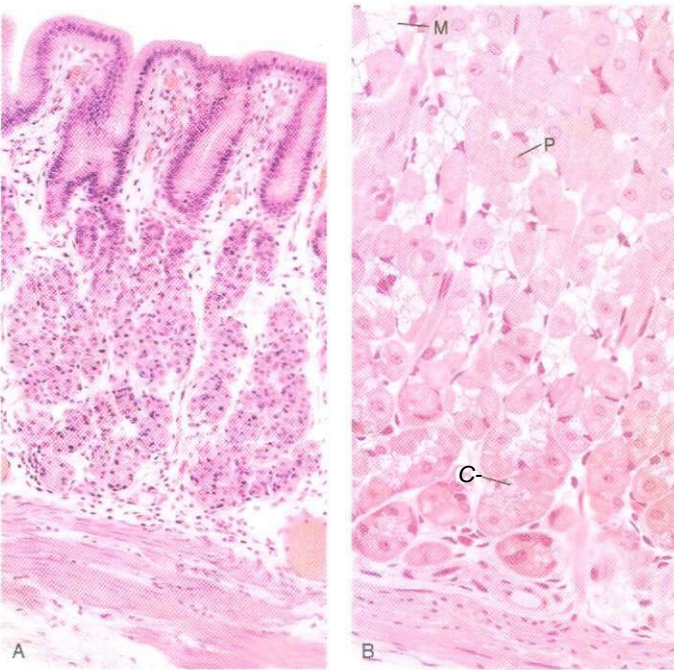


Fig. 17.4 A, Fotomicrografia da mucosa da região fúngicada do estômago (132X). B, Fotomicrografia das glândulas fúndicas (270X). C, célula principal; M, célula mucosa do colo; P, célula parietal.

do sistema neuroendócrino difuso (DNES, *diffuse neuroendocrine system*) (também denominadas APUD, *amine precursor uptake and decarboxylation* e células enteroendócrinas). A distribuição destas células dentro das três regiões da glândula é apresentada no Quadro 17.1.

As células de revestimento superficial da região do istmo são semelhantes às do epitélio descrito antes. A estrutura e a função das outras cinco células são discutidas nas seções seguintes.

Células Mucosas do Colo

As células mucosas do colo produzem um muco solúvel, que se mistura com e lubrifica o quimo, reduzindo o atrito quando este se move ao longo do trato digestivo.

QUADRO 17.1 Distribuição dos Tipos Celulares das Glândulas Fúndicas	
REGIÃO	TIPOS CELULARES
Istmo	Células de revestimento superficial e algumas células DNES
Colo	Células mucosas do colo, células regeneradoras, células parietais e algumas células DNES
Base	Células principais, células parietais ocasionais e algumas células DNES

DNES, sistema neuroendócrino difuso.

As células mucosas do colo são colunares e se assemelham às células do revestimento superficial, mas são distorcidas por causa da pressão exercida pelas células vizinhas. Portanto, elas também têm microvilosidades curtas, núcleo basal e um aparelho de Golgi e retículo endoplasmático granular (REG) bem desenvolvidos (Fig. 17.6). Seus mitocôndrios localizam-se principalmente na região basal da célula. O citoplasma apical está ocupado por grânulos de secreção contendo um produto de secreção homogêneo, que difere do muco sintetizado pelas células que revestem a superfície; este muco é solúvel e funciona lubrificando o conteúdo gástrico. As membranas laterais das células mucosas do colo formam zônulas de oclusão e zônulas de adesão com as células vizinhas.

Células Regeneradoras (Tronco). Relativamente poucas células regeneradoras estão dispersas entre as células mucosas do colo das glândulas fúndicas (ver Fig. 17.3). Estas células tronco, colunares, não possuem tantas organelas, mas têm um rico suprimento de ribossomos. Seu núcleo, basal, tem pouca heterocromatina e apresenta um nucléolo grande. As membranas laterais destas células também formam zônulas de oclusão e zônulas de adesão com as das células vizinhas.

As células regeneradoras proliferam a fim de substituir todas as células especializadas, que revestem as glândulas

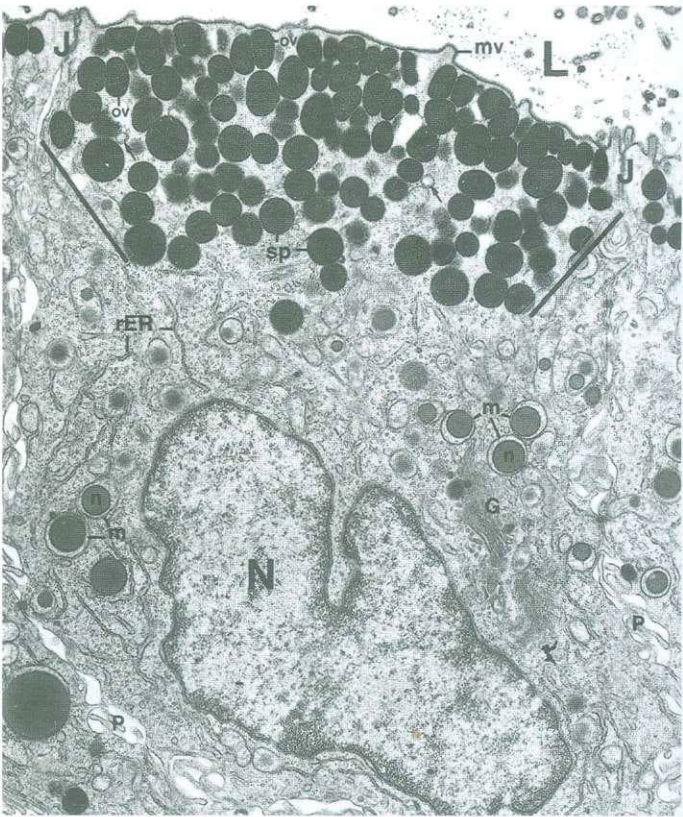


Fig. 17.5 Micrografia eletrônica de uma célula do revestimento da superfície do corpo do estômago de camundongo (11.632X). G, aparelho de Golgi; J, complexo unitivo; L, luz; m, mitocôndrios apresentando grandes densidades esféricas denominadas nódulos (n); mv, microvilosidades; N, núcleo; ov, grânulos de secreção ovais; P, projeções intercelulares; rER, retículo endoplasmático granular (REG); sp, grânulos esféricos (es). (De Karam SF, Leblond CP: Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. Anat Rec 232:231-246, 1992. Copyright © 1992. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

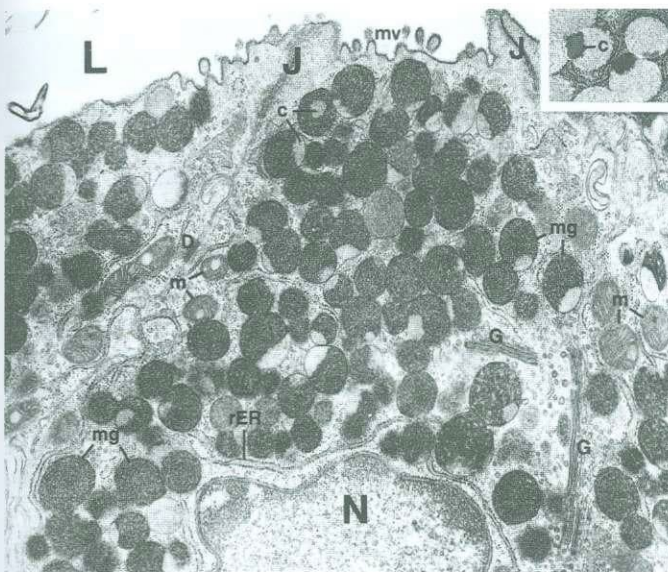


Fig. 17.6 Micrografia eletrônica de uma célula mucosa do colo do corpo do estômago de camundongo. *Detalhe:* Grânulo de secreção. c, grânulo com densidade central; D, desmossomo; G, aparelho de Golgi; J, complexo unitivo (U); L, luz; m, mitocôndrios; mg, grânulos mucosos (gm); mv, microvilosidade; N, núcleo; rER, retículo endoplasmático granular (REG). (De Karam SF, Leblond CP: Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. Anat Rec 232:231-246, 1992. Copyright © 1992. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

fúndicas, as criptas gástricas e a superfície luminal. As células recém-formadas migram para sua nova localização seja para a parte profunda da glândula, seja para a parte superior da fosseta gástrica e para o revestimento gástrico. As células que revestem a superfície, as células DNES e as células mucosas do colo são substituídas a cada 5 a 7 dias; portanto, as células regeneradoras possuem um alto índice proliferativo.

Células Parietais (Oxínticas)

As células parietais produzem ácido clorídrico e o fator gástrico intrínseco; ambos são liberados na luz do estômago.

As **células parietais**, grandes e piramidais, estão situadas principalmente na metade superior das glândulas **fúndicas** e só ocasionalmente na base (ver Figs. 17.3 e 17.4). Elas têm cerca de 20 a 25 μm de diâmetro e estão situadas na periferia da glândula. Estas células produzem **ácido clorídrico** (HCl) e o **fator gástrico intrínseco**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **fator gástrico intrínseco**, uma glicoproteína secretada na luz do estômago, é necessário para a absorção da vitamina B_{12} pelo fígado. A ausência deste fator causa deficiência de vitamina B_{12} e o desenvolvimento da **anemia perniciosa**. Como o fígado armazena grande quantidade de vitamina B_{12} , uma deficiência desta vitamina pode demorar vários meses para aparecer, após a parada da produção do fator gástrico intrínseco.

O núcleo das células parietais é redondo, basal e seu citoplasma é eosinófilo. Sua característica mais importante são as invaginações de seu plasmalema apical que formam profundos **canalículos intracelulares** revestidos por microvilosidades (Figs. 17.7 e 17.8). O citoplasma junto destes canalículos é rico em vesículas redondas e tubulosas, o **sistema tubulovesicular**. Além disso, estas células são ricas em mitocôndrios, cujo volume combinado ocupa quase metade do citoplasma. O REG é limitado e o aparelho de Golgi pequeno.

O número de microvilosidades e a abundância de vesículas do sistema tubulovesicular estão inversamente relacionados e variam com a atividade secretora de HCl da célula. Durante a produção ativa de HCl, o número de microvilosidades aumenta e o sistema tubulovesicular diminui. Portanto, provavelmente as membranas, armazenadas como túbulos e vesículas, são usadas para a formação das microvilosidades, aumentando de quatro a cinco vezes a área da superfície da célula preparando-a para a produção de HCl.

O processo de formação das microvilosidades requer energia e envolve a polimerização de actina e miosina solúveis para formar filamentos, que, então, interagem para transportar membranas do sistema tubulovesicular para os canalículos intracelulares. As membranas armazenadas têm um alto teor de H^+ , K^+ -ATPase (uma proteína que bombeia prótons do citoplasma para os canalículos intracelulares). A formação de HCl é descrita adiante.

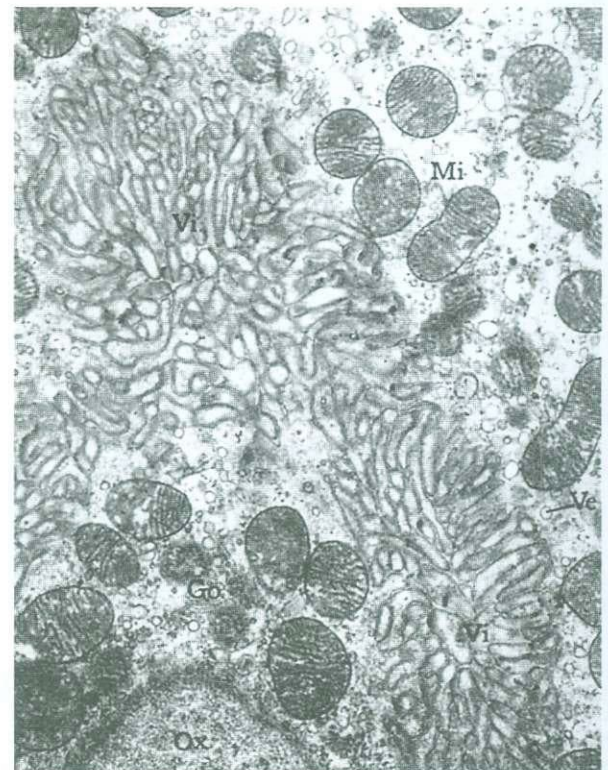


Fig. 17.7 Micrografia eletrônica de uma célula parietal do corpo de estômago de camundongo (14.000X). Go, aparelho de Golgi; Mi, mitocôndrios; Ox, núcleo de célula oxífila; Ve, aparelho tubulovesicular; Vi, microvilosidades. (De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

Células Principais (Zimogênicas)

As células principais produzem as enzimas pepsinogênio, renina e lipase gástrica e as liberam na luz do estômago.

A maioria das células da base das glândulas fúndicas é de **células principais** (ver Figs. 17.3 e 17.4). Estas células colunares possuem citoplasma basófilo, núcleo basal e grânulos de secreção apicais contendo a proenzima **pepsinogênio** (e renina e lipase gástrica). Na microscopia eletrônica as células principais apresentam um REG bem desenvolvido, extenso aparelho de Golgi e numerosos grânulos de secreção apicais entremeados com alguns lisossomos (Fig. 17.9). Microvilosidades curtas, grossas, cobertas pelo glicocálix se projetam do aspecto apical da célula para a luz da glândula.

A exocitose do pepsinogênio pelas células principais é induzida por estímulos nervoso e hormonal. O estímulo nervoso, dado pelo nervo vago, é o principal contribuinte para a liberação do pepsinogênio. A ligação de **secretina** a receptores da membrana plasmática basal das células principais ativa um se-

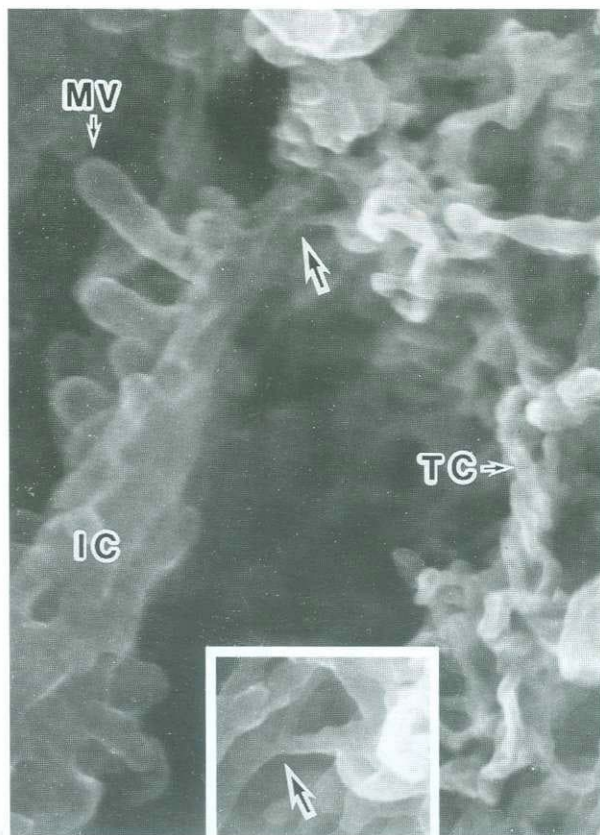


Fig. 17.8 Microscopia eletrônica de varredura da fratura da superfície de uma célula parietal em repouso. A matriz citoplasmática foi removida pelo método aldeído-ósio-DMSO-ósio (ou método A-ODO), expondo as membranas citoplasmáticas. A rede de tubulocisternas (TC) está ligada ao canalículo intracelular (IC) revestido por microvilosidades (MV) (*setas*) (50.000X). **Detalhe:** Maior aumento da área indicada pela *seta* no painel (100.000X). (De Ogata T, Yamasaki Y: Scanning EM of the resting gastric parietal cells reveals a network of cytoplasmic tubules and cisternae connected to the intracellular canaliculus. Anat Rec 258:15-24, 2000. Copyright © 2000. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

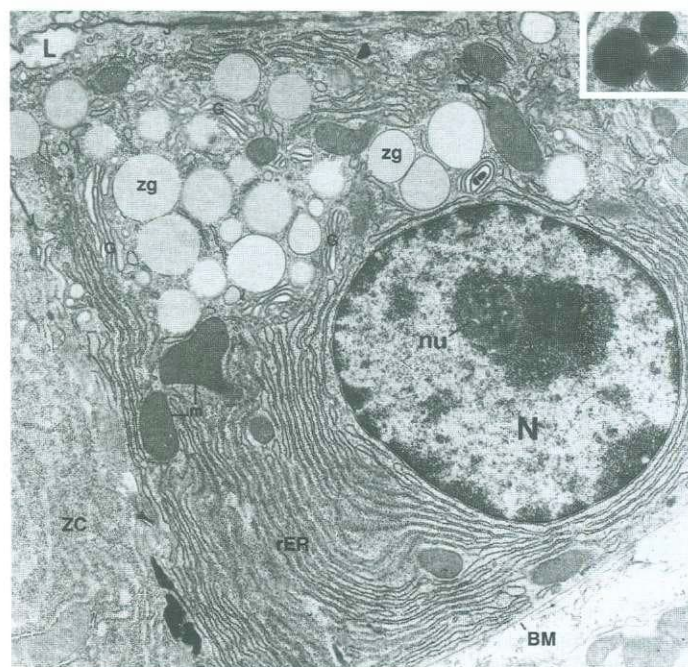


Fig. 17.9 Micrografia eletrônica de uma célula principal da região fúndica do estômago de camundongo (11.837X). L, luz; BM, membrana basal (MB); N, núcleo; nu, nucléolo; zg, grânulos de zimogênio (gz); G, aparelho de Golgi; rER, retículo endoplasmático granular (REG); m, mitocôndrios; ZC, célula zimogênica (CZ) (principal). (De Karam SF, Leblond CP: Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. Anat Rec 232:231-246, 1992. Copyright © 1992. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

gundo sistema mensageiro, que também leva à exocitose de pepsinogênio.

Células DNES (APUD ou Células Enteroendócrinas)

As células DNES podem ser abertas ou fechadas; elas produzem hormônios endócrinos, parácrinos e neurócrinos.

Um grupo de pequenas células individualmente dispersas entre as outras células epiteliais da mucosa gástrica são denominadas coletivamente com vários nomes:

- Células argentafins ou argirófilas, pois se coram com sais de prata
- Células APUD, pois algumas delas captam precursores de aminas e os descarboxilam
- a Células DNES
- Células enteroendócrinas, que secretam substâncias semelhantes a hormônios e estão localizadas no canal entérico (alimentar)

Algumas destas células recebem nomes individuais de acordo com a substância produzida. Em geral, um único tipo de célula DNES secreta somente um agente, apesar de tipos celulares ocasionais poderem secretar dois agentes diferentes. Há pelo menos 13 tipos diferentes de células DNES, dos quais somente alguns estão localizados na mucosa gástrica. O Quadro 17.2 apresenta a maioria das células mais bem conhecidas;

QUADRO 17.2 Células do Sistema Neuroendócrino Difuso e Hormônios do Trato Gastrointestinal

CÉLULA	LOCALIZAÇÃO	HORMÔNIO PRODUZIDO	TAMANHO DO GRÂNULO (nm)	AÇÃO DO HORMÔNIO
A	Estômago e intestino delgado	Glucagon (enteroglucagon)	250	Estimula a glicogenólise pelos hepatócitos, elevando, assim, os níveis de glicose do sangue
CE	Estômago, intestinos delgado e grosso	Serotonina	300	Aumenta os movimentos peristálticos
CSE	Estômago	Substância P		
		Histamina	450	Estimula a secreção de HCl
D	Estômago, intestinos delgado e grosso	Somatostatina	350	Inibe a liberação de hormônios pelas células DNES em sua vizinhança
G	Estômago e intestino delgado	Gastrina	300	Estimula a secreção de HCl, a motilidade gástrica (especialmente a contração da região pilórica e o relaxamento do esfíncter pilórico regulando o esvaziamento gástrico) e a proliferação das células regeneradoras do corpo do estômago
GL	Estômago, intestinos delgado e grosso	Glicentina	400	Estimula a glicogenólise pelos hepatócitos, elevando os níveis de glicose do sangue
I	Intestino delgado	Colecistoquinina	250	Estimula a liberação do hormônio pancreático e a contração da vesícula biliar
K	Intestino delgado	Peptídio inibidor da gastrina (GIP)	350	Inibe a secreção de HCl
Mo	Intestino delgado	Motilina		Aumenta o peristaltismo intestinal
N	Intestino delgado	Neurotensina	300	Aumenta o fluxo sanguíneo para o fígado e diminui a ação peristáltica dos intestinos delgado e grosso
PP (F)	Estômago e intestino grosso	Poli-peptídio pancreático	180	Desconhecida
S	Intestino delgado	Secretina	200	Estimula a liberação de fluido rico em bicarbonato pelo pâncreas
VIP	Estômago, intestinos delgado e grosso	Peptídio intestinal vasoativo		Aumenta a ação peristáltica dos intestinos delgado e grosso e estimula a eliminação de água e íons pelo trato GI

DNES, sistema neuroendócrino difuso; CSE, célula semelhante à enterocromafim; CE, célula enterocromafim; G, célula produtora de gastrina; GI, gastrointestinal; GL, célula produtora de glicentina; HCl, ácido clorídrico; MO, célula produtora de motilina; N, célula produtora de neurotensina; PP, célula produtora de polipeptídio pancreático; VIP, célula produtora de peptídio intestinal vasoativo.

sua localização, tamanho dos grânulos e substância secretada e a ação da substância liberada. As células DNES foram localizadas não somente no trato digestivo, mas também no sistema respiratório e no pâncreas endócrino. Além disso, alguns dos produtos de secreção produzidos por estas células DNES são idênticos às neurosecreções localizadas no sistema nervoso central. É desconhecido o significado de sua localização tão diversa e das substâncias que elas produzem.

A microscopia eletrônica das células DNES mostra que estas células pequenas, localizadas junto da lâmina basal, são de dois

tipos: as que chegam (tipo aberto) e as que não chegam (tipo fechado) até a luz do órgão. As células do tipo aberto chegam à luz através de prolongamentos celulares longos e delgados com microvilosidades, que podem funcionar monitorando o conteúdo da luz. O citoplasma das células DNES tem um REG e aparelho de Golgi bem desenvolvidos e numerosos mitocôndrios. Além disso, são evidentes pequenos grânulos de secreção, dispostos basalmente na maioria das células (Fig. 17.10).

Todas as células DNES liberam o conteúdo de seus grânulos basalmente na lâmina própria. As substâncias libe-

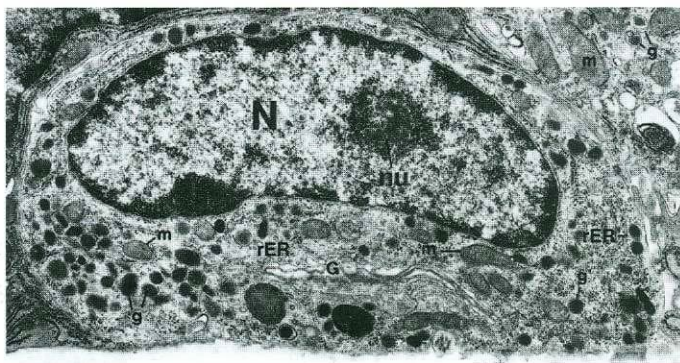


Fig. 17.10 Micrografia eletrônica de uma célula DNES do corpo do estômago de camundongo. N, núcleo; nu, nucléolo; m, mitocôndrios; rER, retículo endoplasmático granular (REG); G, aparelho de Golgi; g, grânulos de secreção. (De Karam SF, Leblond CP; Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. Anat Rec 232:231-246, 1992. Copyright © 1992. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

radadas por estas células ou percorrem um curto trajeto no tecido intersticial agindo sobre células na vizinhança imediata da célula sinalizadora (efeito **parácrino**), ou vão para a circulação sanguínea e viajam grande distância até alcançar sua célula-alvo (efeito **endócrino**). Além disso, a substância liberada pode ser idêntica a neurosecreções. Por causa destas três possibilidades, alguns pesquisadores têm usado os termos **endócrinas**, **parácrinas** e **neurócrinas** para diferenciar as três variações das substâncias secretadas.

Muscular da Mucosa do Estômago

As células musculares lisas que constituem a **muscular da mucosa** dispõem-se em três camadas. As camadas circular interna e longitudinal externa são bem definidas; entretanto, ocasionalmente é evidente uma terceira camada (**circular externa**).

Diferenças entre a Mucosa das Regiões Cárdica e Pilórica

A mucosa da **região cárdica** do estômago difere daquela da região fúndica por suas fossetas gástricas serem mais rasas e pela base altamente **contorcida** das glândulas. A população celular das glândulas cárdicas é composta principalmente por células de revestimento superficial, algumas células mucosas do colo, algumas células DNES e células parietais, e ausência das células principais (Quadro 17.3).

As glândulas da **região pilórica** contêm os mesmos tipos celulares que os da região cárdica, mas as células predominantes no piloro são as células mucosas do colo. Além de produzirem muco, estas células secretam **lisozima**, uma enzima bactericida. As glândulas pilóricas são altamente contorcidas e tendem a se ramificar. Além disso, as fossetas gástricas da região pilórica são mais profundas do que as das regiões cárdica e fúndica, estendendo-se até aproximadamente o meio da lâmina própria (Fig. 17.11, ver Quadro 17.3).



Fig. 17.11 Fotomicrografia da região pilórica do estômago (132X). P, fossetas gástricas (F).

Submucosa do Estômago

O tecido conjuntivo denso não modelado da **submucosa** gástrica possui uma rica rede vascular e linfática que supre e drena os vasos da lâmina própria. A população de células da submucosa assemelha-se à de qualquer tecido conjuntivo propriamente dito. O plexo submucoso está situado em sua posição usual, dentro da submucosa, nas proximidades da muscular externa.

Muscular Externa do Estômago

A muscular externa do estômago é constituída por três camadas de músculo liso: a camada oblíqua interna, a camada circular média, e a camada longitudinal externa.

As células de músculo liso da **muscular externa** gástrica estão dispostas em três camadas. A **camada oblíqua interna** não é bem definida, exceto na região cárdica. A **camada circular média** é bem evidente em toda a extensão do estômago e é especialmente pronunciada na região pilórica, onde forma o **esfíncter pilórico**. A **camada muscular longitudinal externa** é mais evidente na região cárdica e no corpo do estômago, mas é pouco desenvolvida no piloro. O plexo mientérico encontra-se situado entre as camadas circular média e longitudinal externa de músculo liso.

Todo o estômago está envolvido por uma **serosa** composta por uma delgada camada de tecido conjuntivo frouxo, subseroso, coberto por epitélio pavimentoso simples liso, úmido. Esta cobertura externa cria um ambiente quase livre de atrito durante os movimentos contráteis do estômago.

QUADRO 17.3 Histologia do Canal Alimentar

ÓRGÃO	EPITÉLIO	TIPO CELULAR DO EPITÉLIO	LÂMINA PRÓPRIA	CÉLULAS DAS GLÂNDULAS	MUSCULAR DA MUCOSA	SUBMUCOSA	MUSCULAR EXTERNA	SEROSA OU ADVENTÍCIA
Esôfago	Epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado		Glândulas esofágicas cárdicas	Secretoras de muco	Somente camada longitudinal	Glândulas esofágicas propriamente ditas	Circular interna e longitudinal externa	Adventícia (exceto serosa na cavidade abdominal)
Estômago cárdico	Colunar simples	Células do revestimento superficial (ausência de células caliciformes)	Glândulas cárdicas; fossetas gástricas rasas	Células do revestimento superficial, células mucosas do colo, células regeneradoras, células DNES, células parietais	Circular interna, longitudinal externa e, em alguns lugares, circular externa	Ausência de glândulas	Oblíqua interna, circular média, longitudinal externa	Serosa
Estômago fúndico	Colunar simples	Células do revestimento superficial (ausência de células caliciformes)	Glândulas fúndicas	Células do revestimento superficial, células mucosas do colo, células parietais, células regeneradoras, células principais, células DNES	Circular interna, longitudinal externa e, em alguns lugares, circular externa	Ausência de glândulas	Oblíqua interna circular média, longitudinal externa	Serosa
Estômago pilórico	Colunar simples	Células do revestimento superficial (ausência de células caliciformes)	Glândulas pilóricas; fossetas gástricas profundas	Células mucosas do colo, células do revestimento superficial, células parietais, células regeneradoras, células DNES	Circular interna, longitudinal externa e, em alguns lugares, circular externa	Ausência de glândulas	Oblíqua interna, circular média (bem desenvolvida formando o esfíncter pilórico), longitudinal externa	Serosa

Continua

QUADRO 17.3 Histologia do Canal Alimentar *continuação*

ÓRGÃO	EPITÉLIO	TIPO CELULAR DO EPITÉLIO	LÂMINA PRÓPRIA	CÉLULAS DAS GLÂNDULAS	MUSCULAR DA MUCOSA	SUBMUCOSA	MUSCULAR EXTERNA	SEROSA OU ADVENTÍCIA
Duodeno	Colunar simples (células caliciformes)	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Glândulas de Brunner	Circular interna, longitudinal externa	Serosa e adventícia
Jejuno	Colunar simples (células caliciformes)	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas	Circular interna, longitudinal externa	Serosa
Íleo	Colunar simples (células caliciformes)	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn; placas de Peyer	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas (as placas de Peyer podem penetrar nesta camada)	Circular interna, longitudinal externa	Serosa
Cólon*	Colunar simples (células caliciformes)	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas	Circular interna, longitudinal externa modificada formando as ténias do cólon	Serosa e adventícia

Continua

QUADRO 17.3 Histologia do Canal Alimentar *continuação*

ÓRGÃO	EPITÉLIO	TIPO CELULAR DO EPITÉLIO	LÂMINA PRÓPRIA	CÉLULAS DAS GLÂNDULAS	MUSCULAR DA MUCOSA	SUBMUCOSA	MUSCULAR EXTERNA	SEROSA OU ADVENTÍCIA
Reto	Colunar simples (células caliciformes)	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn rasas	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas	Circular interna, longitudinal externa	Adventícia
Canal anal	Cubóide simples; pavimentoso estratificado não queratinizado; pavimentoso estratificado queratinizado		Colunas retais; glândulas perianais; <i>no ânus</i> : folículos pilosos e glândulas sebáceas		Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas; plexos hemorroidários interno e externo	Circular interna (forma a interna e o esfíncter), longitudinal externa (torna-se lâmina fibroelástica)	Adventícia
Apêndice	Colunar simples (células caliciformes)	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn rasas; nódulos linfáticos	Células absortivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausência de glândulas; nódulos linfáticos ocasionais; possível infiltração gordurosa	Circular interna, longitudinal externa	Serosa

* Inclui o ceco.

DNES, sistema neuroendócrino difuso.

Histofisiologia do Estômago

O revestimento interno e as glândulas do estômago produzem e liberam secreções na luz do estômago; estas secreções são compostas por água, HCl, fator gástrico intrínseco, pepsinogênio, renina, lipase gástrica, muco visível e muco solúvel.

As glândulas gástricas produzem aproximadamente 2 a 3 L de suco gástrico por dia. Estas secreções são compostas por (1) **água** (proveniente do fluido extracelular do tecido conjuntivo intersticial e secretada pelas células parietais); (2) **HCl** e **fator gástrico intrínseco** (produzidos pelas células parietais); (3) as enzimas **pepsinogênio**, **renina** e **lipase gástrica** (produzidas pelas células principais); (4) uma glicoproteína protetora, o **muco visível** (produzido pelas células de revestimento superficial); e (5) um **muco solúvel**, que se torna parte do conteúdo gástrico (produzido pelas células mucosas do colo), e formam uma capa mucosa que reveste o epitélio do estômago. No estômago ocorre pouca absorção de alimentos, apesar de algumas substâncias, como o álcool, poderem ser absorvidas pela mucosa gástrica.

As três camadas de músculo da muscular externa interagem de tal modo que, durante as contrações, o conteúdo do estômago é fortemente agitado e o alimento ingerido é **liquefeito** formando o **quimo**, um fluido **viscoso** com a consistência de uma sopa de ervilhas. A **contração** independente da muscular da mucosa expõe o quimo a toda a área da superfície da mucosa gástrica.

Esvaziamento do Conteúdo Gástrico

A interação entre os neurônios dos plexos mientérico e submucoso mantém uma pressão constante dentro da luz, independentemente do grau de distensão do estômago. A contração coordenada da muscular externa e o relaxamento momentâneo do esfíncter do piloro tornam possível o esvaziamento do estômago através da passagem de pequenas alíquotas de quimo para o duodeno. A velocidade na qual o estômago lança o quimo no duodeno é função da acidez, conteúdo **calórico** e de gorduras, e da osmolaridade do quimo.

Os fatores que facilitam o esvaziamento são o grau de distensão do estômago e a ação da **gastrina**, um hormônio que estimula a contração da muscular externa da região pilórica e o relaxamento do esfíncter do piloro. Os fatores que inibem o esvaziamento incluem a distensão do duodeno; excesso de gorduras, proteínas, e de carboidratos; assim como o aumento da **osmolaridade** e o excesso de acidez do quimo no duodeno. Estes fatores ativam um mecanismo nervoso de retroalimentação estimulando a liberação de colecistoquinina, que age contra a gastrina, e da liberação do peptídeo inibidor gástrico, que também inibe as contrações gástricas.

Produção de HCl pelo Estômago

As três fases da produção de HCl são cefálica, gástrica e intestinal.

O HCl não somente quebra material alimentar, mas também ativa a proenzima pepsinogênio, que se torna a enzima

proteolítica ativa, **pepsina**. Como a pepsina requer um pH baixo para sua atividade, a presença de HCl também cria as condições de acidez necessárias (pH 1 a pH 2).

A secreção de HCl se dá em três fases em consequência de estímulos **diferentes**:

- 1 **Cefálica**: A secreção causada por fatores psicológicos (p. ex., pensamentos, cheiro ou visão de comida; estresse) é induzida por impulsos do parassimpático trazidos pelo nervo vago causando a liberação de **acetilcolina**.
- 2 **Gástrica**: A secreção, resultante da presença de alguns alimentos no estômago, assim como da distensão da parede, é induzida pelos hormônios **parácrinos gastrina** e **histamina** e pela substância **neurócrina** acetilcolina. A gastrina e a histamina são liberadas pelas células DNEs (células G e células CSE) do estômago, respectivamente, e a acetilcolina é liberada pelo nervo vago.
- 3 **Intestinal**: A secreção causada pela presença de alimentos no intestino delgado é induzida pelo hormônio endócrino **gastrina**, liberada pelas células G do intestino delgado.

Mecanismo de Produção do HCl Gástrico

A produção de HCl se inicia quando a gastrina, a histamina e a acetilcolina ligam-se à membrana plasmática basal das células parietais.

As células parietais possuem receptores para gastrina, histamina e acetilcolina em seu plasmalema basal. A ligação destas moléculas sinalizadoras com os receptores apropriados leva as células a produzirem e liberarem HCl nos canalículos intracelulares. Este processo ocorre da seguinte maneira (Fig. 17.12):

- 1 A enzima **anidrase carbônica** facilita a produção de ácido carbônico (H_2CO_3) (partindo de água [H_2O] e dióxido de carbono [CO_2]), que se dissocia em íons hidrogênio H^+ e bicarbonato (HCO_3^-) no citoplasma da célula parietal.
- 2 Uma H^+ , K^+ ATPase, usando adenosina trifosfato (ATP) como fonte de energia, bombeia o H^+ intracelular para fora da célula e o lança no canalículo intracelular e transfere o íon potássio extracelular (K^+) para dentro da célula.
- 3 Proteínas carregadoras, que utilizam ATP como fonte de energia, bombeiam K^+ e o íon cloreto (Cl^-) para fora da célula e para o canalículo intracelular. Desta maneira, Cl^- e H^+ chegam separadamente à luz do canalículo intracelular onde se combinam em HCl.
- 4 K^+ é transportado ativamente para dentro da célula através do plasmalema basal, assim como nas microvilosidades que se projetam nos canalículos intracelulares, aumentando, desta maneira, o nível intracelular de K^+ . A alta concentração intracelular de K^+ força o K^+ a sair da célula através de canais iônicos localizados no plasmalema basal e na membrana plasmática das **microvilosidades**. Desta maneira, o K^+ é constantemente recirculado para dentro e para fora da célula parietal.
- 5 A água, proveniente do fluido extracelular, penetra na célula parietal e sai do citoplasma e entra no canalículo intracelular em consequência das forças osmóticas geradas pelos movimentos de **íons**, que acabaram de ser descritos. Como

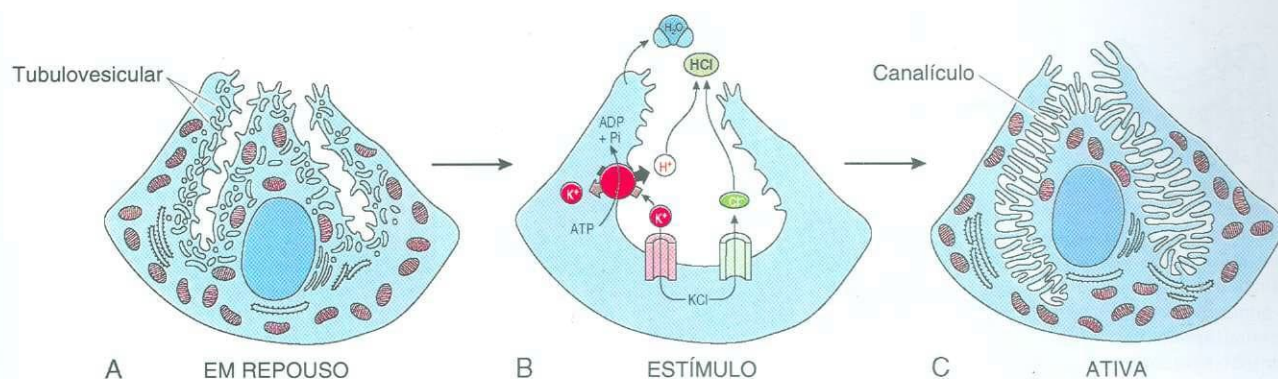


Fig. 17.12 Desenho esquemático de uma célula parietal. Notar o aparelho tubulovesicular bem desenvolvido da célula em repouso (A) e as numerosas microvilosidades da célula ativa (C). O mecanismo de liberação de ácido clorídrico está indicado em B.

o canalículo intracelular é uma extensão da luz do estômago, a solução de HCl produzida pelas células parietais penetra na luz do estômago.

O revestimento do estômago é protegido do conteúdo altamente ácido pela atividade de tamponamento exercida pelo HCO_3^- presente na camada de muco produzido pelas células mucosas do colo e pelas células de revestimento superficiais. Além disso, as **zônulas** de oclusão das células epiteliais impedem o influxo de HCl para a lâmina própria protegendo a mucosa contra lesões. Adicionalmente, a evidência sugere que **prostaglandinas** não somente protegem as células que revestem a luz do estômago, mas também aumentam a circulação local, especialmente quando a integridade da barreira epitelial está comprometida. Este aumento do fluxo sanguíneo remove H^+ da lâmina própria.

Inibição da Liberação de HCl

Os hormônios **somatostatina**, **prostaglandina** e **peptídio inibidor gástrico (GIP, gastric inhibitory peptide)** inibem a produção de HCl gástrico. A somatostatina age sobre as células G e células CSE, impedindo que liberem gastrina e histamina, respectivamente. As prostaglandinas e o GIP agem diretamente sobre as células parietais e inibem sua capacidade de produzir HCl.

Além disso, a **urogastrona**, produzida pelas glândulas de Brunner do duodeno, age diretamente sobre as células parietais inibindo a produção de HCl.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A causa mais comum de **úlceras** nos Estados Unidos é, possivelmente, o uso freqüente de drogas **antiinflamatórias não esteróides (NSAIDs)** **ibuprofen** e **aspirina**. Ambas inibem a produção de prostaglandinas impedindo, desta maneira, seu **efeito** protetor sobre o revestimento gástrico.

A bactéria *Helicobacter pylori*, que se localiza na mucosa de muco protetora do epitélio gástrico, também foi implicada como um possível fator na formação de úlceras.

INTESTINO DELGADO

O intestino delgado tem três regiões: duodeno, jejuno e íleo.

A digestão começa na cavidade oral e continua no estômago e no **intestino delgado**, que, tendo 7 m de comprimento, é a região mais longa do trato alimentar. O intestino delgado está dividido em três regiões: duodeno, jejuno e íleo. Apesar de estas regiões serem **histologicamente** semelhantes, suas pequenas diferenças permitem sua identificação.

O intestino delgado digere material alimentar e absorve produtos finais do processo digestivo. A fim de exercer suas funções digestivas, a primeira região do intestino delgado, duodeno, recebe enzimas e tampão alcalino do pâncreas, e bile do fígado. Além disso, células epiteliais e glândulas da mucosa produzem tampões e enzimas que facilitam a digestão.

Características Histológicas Comuns

Como as três regiões do intestino delgado são **histologicamente** semelhantes, primeiro são descritas as características comuns. Após esta apresentação, são descritas variações de plano para cada segmento (ver Quadro 17.3) e, a seguir, são discutidos aspectos funcionais.

Modificações da Superfície da Luz

A área da superfície da luz do intestino é ampliada pela formação de **pregas circulares**, **vilosidades**, **microvilosidades** e **criptas de Lieberkühn**.

A superfície da luz do intestino delgado apresenta modificações que aumentam a área de sua superfície. Foram observados três tipos de modificações:

- 1 As **pregas circulares (valvas de Kerckring)** são dobras transversais que envolvem a **submucosa** e a mucosa formando elevações **semicirculares** ou mesmo helicoidais, algumas das quais chegam a ter 8 mm de altura e 5 cm de comprimento. Ao contrário das rugas do estômago, estas pregas são estruturas permanentes do duodeno e do jejuno e terminam

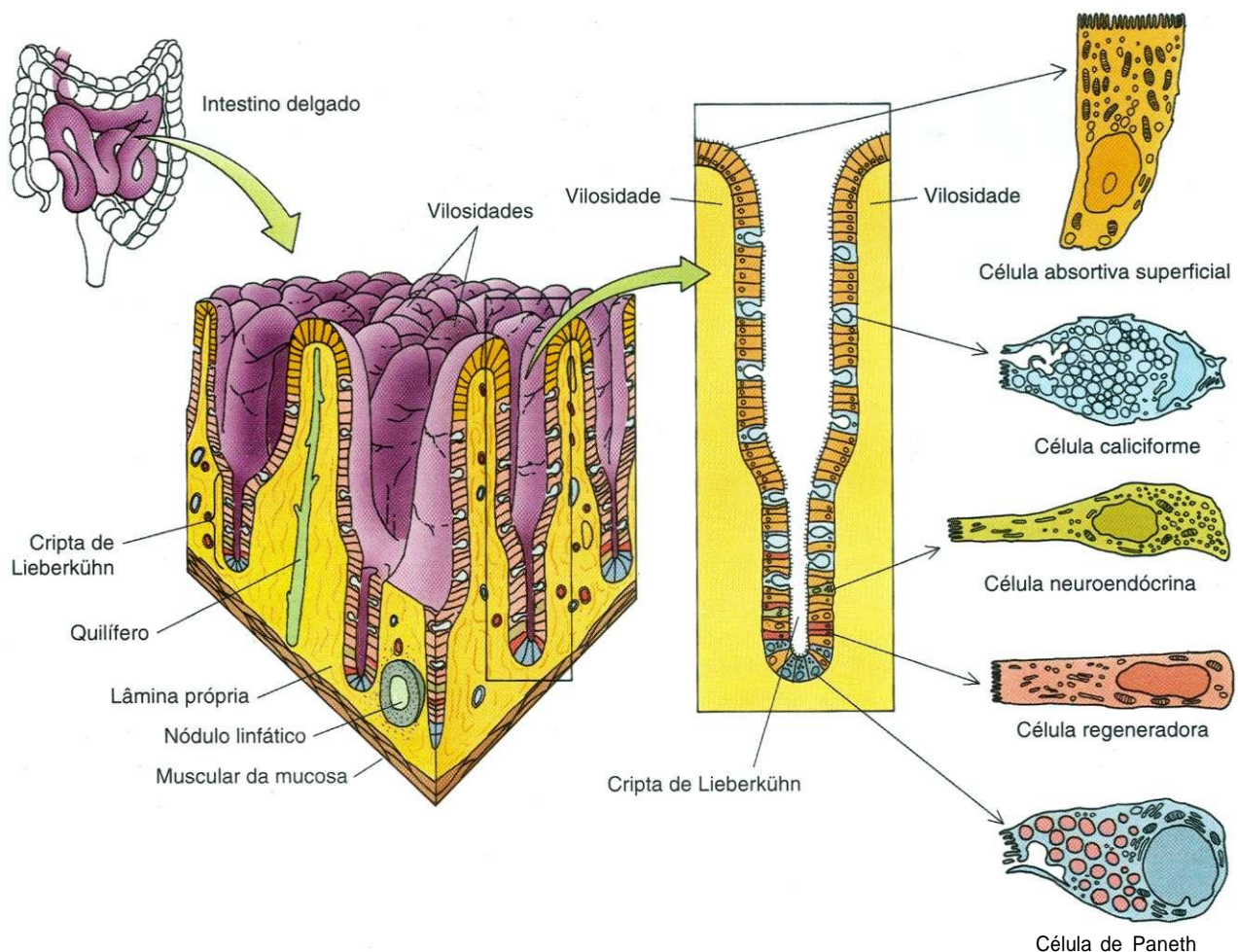


Fig. 17.13 Desenho esquemático da mucosa, vilosidades, criptas de Lieberkühn e células que compõem o intestino delgado.

na metade proximal do íleo. Elas aumentam a área da superfície por um fator de 2 a 3.

- 2 As **vilosidades** são protrusões, digitiformes ou foliáceas, da lâmina própria cobertas por epitélio. O eixo central de cada vilosidade contém alças capilares, um canal linfático em fundo cego (**quilífero**, ou **lático**), e algumas fibras musculares lisas, contidos em um tecido conjuntivo frouxo, rico em células linfóides. As vilosidades são estruturas permanentes (Figs. 17.13 a 17.15). Elas são mais numerosas no jejuno e no íleo e, sua altura diminui de 1,5 mm no duodeno para cerca de 0,5 mm no íleo. *In vivo*, estas estruturas delicadas dão um aspecto aveludado ao revestimento do órgão. As vilosidades aumentam a área da superfície do intestino delgado por um fator de 10.
- 3 As **microvilosidades**, modificações do plasmalema apical das células epiteliais que cobrem as vilosidades intestinais, aumentam a área da superfície do intestino delgado em um fator de 20.

Portanto, estes três tipos de modificações da superfície intestinal aumentam a área total da superfície disponível para a absorção de nutrientes por um fator de 400 a 600.

Invaginações do epitélio na lâmina própria, entre as vilosidades, formam as glândulas intestinais, ou **criptas de**

Lieberkühn, que também aumentam a área da superfície do intestino delgado.

Mucosa Intestinal

A mucosa do intestino delgado é composta pelas três camadas usuais: epitélio colunar simples, lâmina própria e muscular da mucosa.

Epitélio

O epitélio colunar simples, que recobre as vilosidades e a superfície dos espaços entre vilosidades, é composto por células absorptivas superficiais, células caliciformes e células D N E S.

CÉLULAS ABSORTIVAS SUPERFICIAIS

As células absorptivas superficiais são células colunares altas que participam da parte final da digestão e da absorção de água e nutrientes.

As células mais numerosas do epitélio são as **células absorptivas superficiais** (Fig. 17.16; ver Figs. 17.13 e 17.15). Elas são células altas, com cerca de 25 μ m de comprimento, e núcleo oval basal. Sua superfície apresenta uma **borda em esco-**

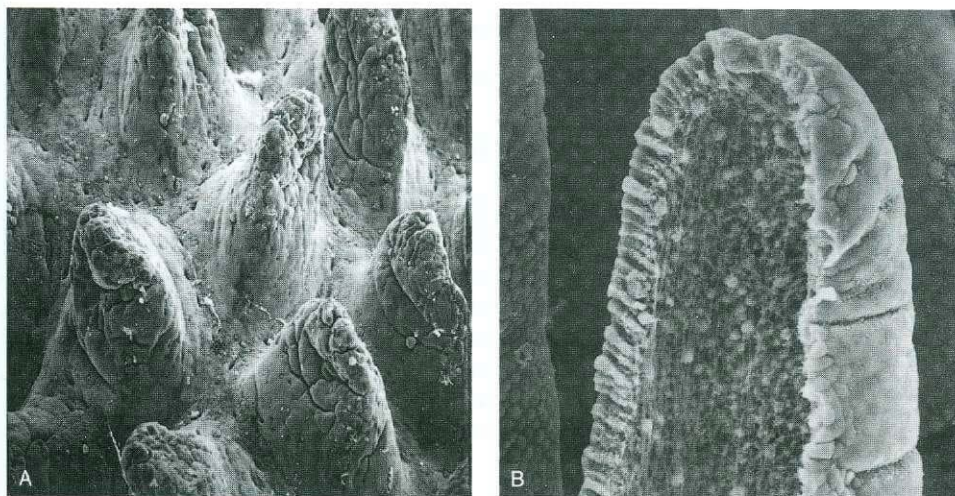


Fig. 17.14 Micrografias eletrônicas de varredura de vilosidades do íleo de camundongo. A, Observar as vilosidades e as aberturas das criptas de Lieberkühn nos espaços entre vilosidades (160X). B, Notar que a vilosidade foi fraturada revelando seu eixo central de tecido conjuntivo com células migrantes (500X). (De Magney JE, Erlandsen SL, Bjerknes ML, Cheng H: Scanning electron microscopy of isolated epithelium of the murine gastrointestinal tract: Morphology of the basal surface and evidence for paracrine-like cells. *Am J Anat* 177:43-53, 1986. Copyright © 1986. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

va, e, em boas preparações histológicas, também são evidentes barras terminais. As principais funções destas células são a parte final da digestão e a absorção de água e nutrientes. Além disso, estas células reesterificam ácidos graxos em triglicerídeos, formam quilomícrons e transportam a massa dos nutrientes absorvidos para a lâmina própria, de onde são distribuídos para o restante do corpo. O processo de absorção é discutido adiante neste capítulo.

Ao microscópio eletrônico, as células absorptivas superficiais mostram numerosas **microvilosidades**, com aproximadamente 1 μm de comprimento, cujas pontas estão cobertas por uma espessa camada de **glicocálix**. Esta capa de glicocálix não somente protege as microvilosidades da autodigestão, mas seus componentes enzimáticos também participam da parte final da digestão de **dipeptídeos** e dissacarídeos em seus monômeros. O eixo central de actina das microvilosidades está ancorado na actina e nos filamentos intermediários da malha celular. O citoplasma das células absorptivas da superfície é rico em organelas, especialmente **endossomos**, **retículo endoplasmático liso**, **RE G** e **aparelho de Golgi**.

A membrana celular destas células forma **zônulas de oclusão**, **zônulas de adesão**, **desmossomos** e **junções comunicantes** com as células adjacentes. As junções de oclusão impedem a passagem de material por vias paracelulares de e para a luz do intestino.

CÉLULAS CALICIFORMES. AS células **caliciformes** são glândulas unicelulares (ver Figs. 17.13 e 17.15) (ver Cap. 5). O duodeno tem o menor número de células caliciformes e seu número aumenta ao se aproximar do jejuno. Estas células produzem **mucinógeno**, cuja forma hidratada constitui a **mucina**, um componente do **muco**, que constitui uma camada protetora que forra a luz.

CÉLULAS DNES. O intestino delgado tem vários tipos de células DNES, que produzem hormônios parácrinos e **endócrinos** (ver seção anterior sobre o estômago e o Quadro 17.2). Aproximadamente 1% das células que cobrem as vilosidades e a superfície entre vilosidades do intestino delgado é constituído por células DNES.

CÉLULAS M (CÉLULAS COM MICRODOBRAS)

As células com microdobras fagocitam e transportam antígenos da luz para a lâmina própria.

Nas regiões em que os nódulos linfáticos chegam junto do epitélio, o revestimento epitelial colunar simples do intestino delgado é substituído por **células M**, com aspecto pavimentoso. Estas células M, que se acredita pertencerem ao sistema mononuclear fagocitário, colhem amostras, fagocitam e transportam antígenos presentes na luz do intestino.

Lâmina Própria

O tecido conjuntivo frouxo da **lâmina própria** forma o eixo central das vilosidades, que, como as árvores de uma floresta, se elevam acima da superfície do intestino delgado (Fig. 17.17; ver Figs. 17.14 e 17.15). As numerosas glândulas tubulosas do intestino, as criptas de Lieberkühn, comprimem o restante da lâmina própria, que se estende até a muscular da mucosa, reduzindo-a a lâminas delgadas de tecido conjuntivo fortemente vascularizado. A lâmina própria também é rica em células linfóides, que ajudam a proteger o revestimento intestinal contra a invasão por microorganismos, como será discutido adiante.

CRIPTAS DE LIEBERKÜHN

As criptas de Lieberkühn aumentam a área da superfície do revestimento intestinal; elas são constituídas por células DNES, células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras e células de Paneth.

As **criptas de Lieberkühn** são glândulas tubulosas simples (ou tubulosas ramificadas) (ver Fig. 17.13). Estas glândulas abrem-se nos espaços entre as vilosidades perfurando o revestimento epitelial. A microscopia eletrônica de varredura mostra que a base de cada vilosidade está rodeada pelas aberturas de numerosas criptas (ver Fig. 17.14). Estas glândulas tubulosas são compostas por células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES e células de Paneth.

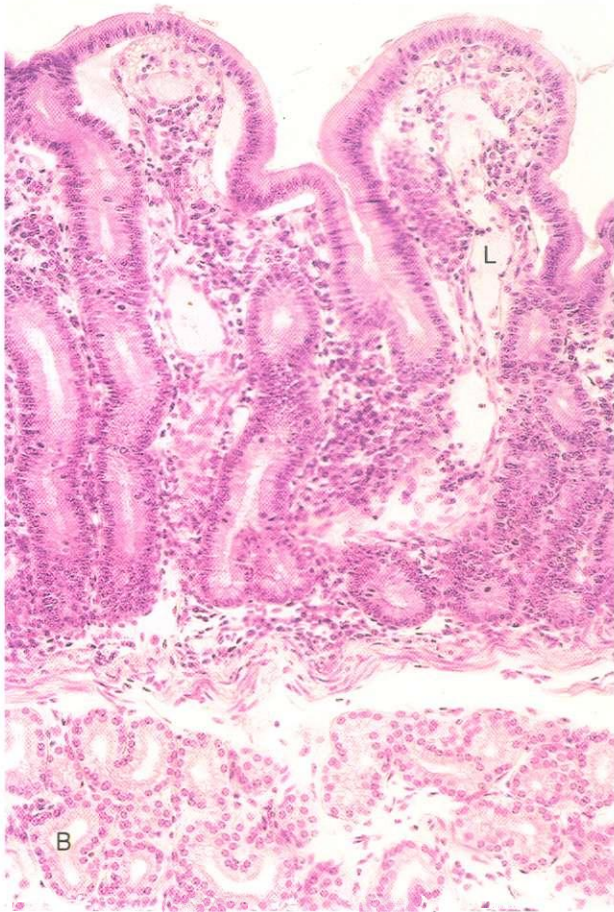


Fig. 17.15 Fotomicrografia da mucosa duodenal (132X). B, glândulas de Brunner; L, quilíferos de vilosidade (Q).

As células absorptivas superficiais e as células caliciformes ocupam a metade superior da glândula. As células caliciformes têm um tempo de vida curto; acredita-se que, após fazerem a extrusão do mucinógeno elas morrem e descamam. A metade basal de glândula não tem células absorptivas superficiais e somente algumas células caliciformes; em vez disso, a maioria das células são células regeneradoras (e sua progênie), células DNES, e células de Paneth. Somente as células regeneradoras e as células de Paneth são descritas aqui; as outras já foram descritas anteriormente.

Células Regeneradoras. As células regeneradoras do intestino delgado são células-tronco, que proliferam extensamente repovoando o epitélio das criptas, da superfície mucosa e das vilosidades. Estas células, estreitas, parecem estar encaixadas nos espaços limitados entre as células recém-formadas (ver Fig. 17.13). Sua taxa de divisão celular é alta com um ciclo celular relativamente curto de 24 horas. Foi sugerido que 5 a 7 dias após o aparecimento de uma nova célula, esta já chegou à ponta da vilosidade e foi exfoliada. A microscopia eletrônica mostra que estas células indiferenciadas possuem poucas organelas, mas muitos ribossomos livres. Seu núcleo oval, localizado na base da célula, é elétron transparente indicando a presença de uma grande quantidade de eucromatina.

Células de Paneth

As células de Paneth produzem o agente antibacteriano lisozima.

As células de Paneth são facilmente distinguíveis por causa da presença de grandes grânulos eosinófilos de secreção apicais (Fig. 17.18; ver Fig. 17.13). Estas células piramidais ocupam a parte inferior das criptas de Lieberkühn e produzem o agente antibacteriano lisozima. Ao contrário das outras células do epitélio intestinal, as células de Paneth têm o tempo de vida comparativamente longo de 20 dias e secretam lisozima de um modo contínuo. A microscopia eletrônica destas células mostra um aparelho de Golgi bem desenvolvido, um grande complemento de REG, numerosos mitocôndrios e grandes

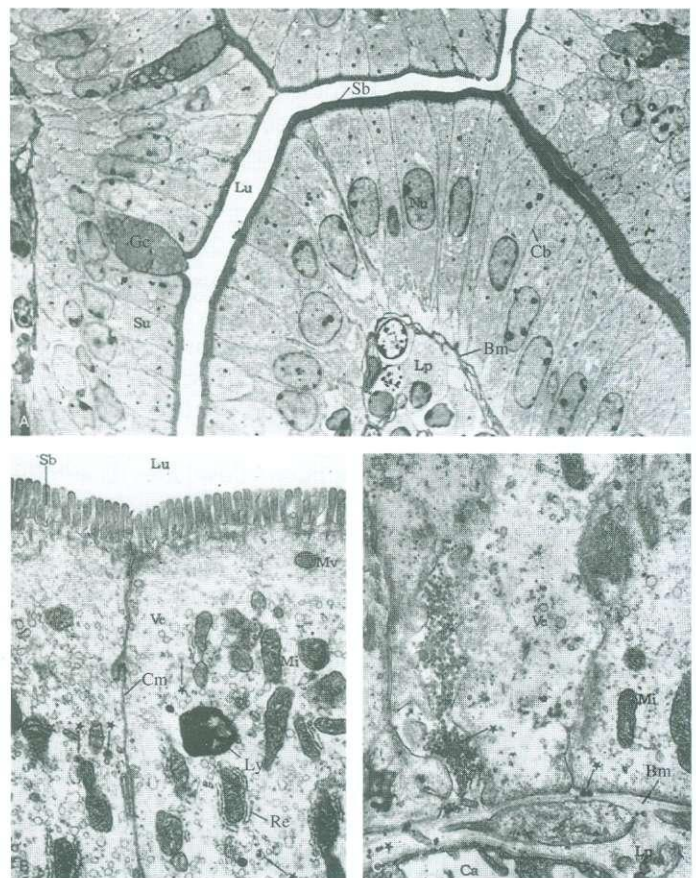


Fig. 17.16 Células absorptivas superficiais de vilosidade do jejuno de camundongo. A, Micrografia eletrônica em baixo aumento mostrando duas células caliciformes (Gc) e numerosas células absorptivas superficiais (Su) (1.744X). Notar a borda estriada (Sb) voltada para a luz (Lu). Os núcleos (Nu) e os limites das células (Cb) são bem evidentes. Observar também que o epitélio está separado da lâmina própria por uma membrana basal bem definida (Bm). B, Micrografia eletrônica com maior aumento de duas células absorptivas superficiais contíguas (10.500X). A borda estriada (Sb) é nitidamente composta por numerosas microvilosidades, que se projetam na luz (Lu). As membranas celulares contíguas (Cm) estão próximas uma da outra. Mi, mitocôndrios; Ly, lisossomos (Li); Re, retículo endoplasmático granular (REG); Ve, vesículas; o asterisco indica gotículas de lipídio presas à membrana. C, Micrografia eletrônica do aspecto basal das células absorptivas superficiais (11.200X). Ve, vesículas; Mi, mitocôndrios; Bm, membrana basal (Mb); Lp, lâmina própria; o asterisco indica quilomícrons. (De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963).

grânulos de secreção apicais contendo um produto de secreção homogêneo.

Muscular da Mucosa

A **muscular da mucosa** do intestino delgado é composta por uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de células musculares lisas (ver Fig. 17.17). As fibras musculares da camada circular interna penetram nas vilosidades, avançam pelo eixo central de tecido conjuntivo em direção da extremidade livre destas e chegam à membrana basal. Durante a digestão, estas fibras musculares contraem-se ritmicamente, encurtando a vilosidade várias vezes por minuto.

Submucosa

A **submucosa** do intestino delgado é composta por tecido conjuntivo denso, não modelado, fibroelástico, COM um rico suprimento linfático e vascular. A inervação intrínseca da submucosa provém do **plexo submucoso (de Meissner)** do parassimpático. A submucosa do **duodeno** é diferente, pois contém glândulas denominadas **glândulas de Brunner (glândulas duodenais)**.

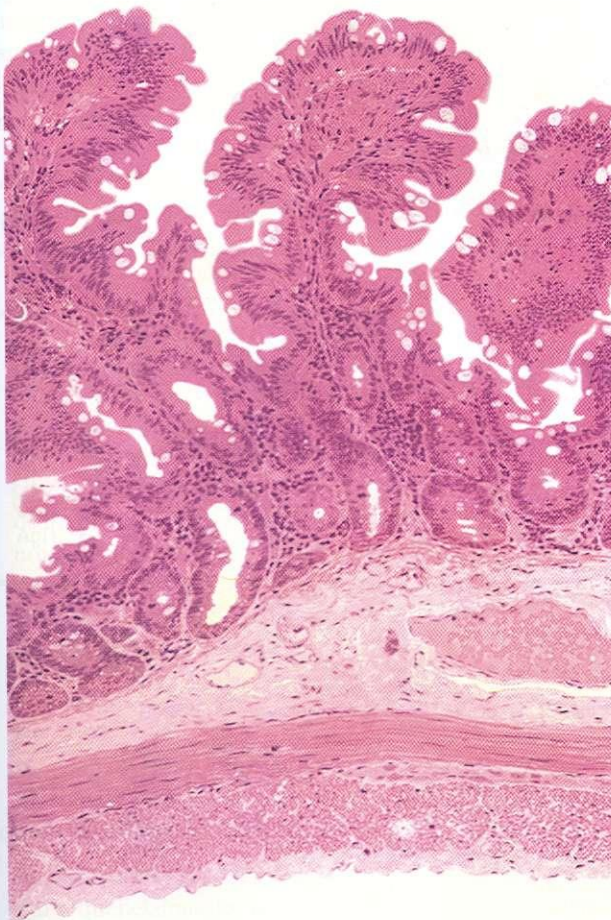


Fig. 17.17 Fotomicrografia da mucosa do jejuno de macaco (132X).

GLÂNDULAS DE BRUNNER

As glândulas de Brunner produzem um fluido mucoso, rico em bicarbonato, assim como urogastrona (fator de crescimento epidérmico humano).

As **glândulas de Brunner** são glândulas tubuloalveolares ramificadas, cuja parte secretora é semelhante a ácinos mucosos (ver Fig. 17.15). Os dutos destas glândulas atravessam a muscular da mucosa, geralmente perfuram a base das criptas de Lieberkühn e lançam seu produto de secreção na luz do duodeno. Ocasionalmente, seus dutos se abrem nos espaços entre as vilosidades. A microscopia eletrônica das células acinosas mostra um RE G e aparelho de Golgi bem desenvolvidos, numerosos mitocôndrios e um núcleo que varia de arredondado a achatado.

Após um estímulo do parassimpático, as glândulas de Brunner secretam um fluido mucoso alcalino. Este fluido ajuda a neutralizar o quimo ácido que penetra no duodeno vindo do estômago pilórico. Estas glândulas também produzem o hormônio polipeptídico **urogastrona** (agora denominado fator de crescimento epidérmico humano), que é liberado na luz do duodeno juntamente COM o tampão alcalino. A urogastrona inibe a produção de HCl (inibindo diretamente as células parietais) e amplia a velocidade da atividade mitótica das células epiteliais.

Muscular Externa e Serosa

A **muscular externa** do intestino delgado é composta por uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de músculo liso. O **plexo mientérico de Auerbach**, situado entre as duas camadas musculares, constitui o suprimento nervoso intrínseco da capa muscular externa. A muscular externa é responsável pela atividade peristáltica do intestino delgado.

Com exceção da segunda e terceira partes do duodeno, todo o intestino delgado está envolvido por uma **serosa**.

Suprimento Linfático e Vascular do Intestino Delgado

A drenagem linfática do intestino delgado começa com vasos linfáticos em fundo cego denominados quilíferos ou lácteos.

O intestino delgado possui um suprimento linfático e vascular bem desenvolvido. Capilares linfáticos em fundo cego, denominados quilíferos ou **lácteos**, localizados no eixo central das vilosidades, deságuam no **plexo linfático submucoso**. Deste, a linfa passa por uma série de linfonodos e é lançada no duto torácico, o maior vaso linfático do corpo. O duto torácico deságua no sistema circulatório, na junção da veia jugular interna esquerda com a subclávia.

Alças capilares adjacentes aos quilíferos são drenadas por vasos **sanguíneos** tributários do **plexo vascular submucoso**. O sangue é então levado pela veia porta para o fígado onde é processado.

Diferenças Regionais

O **duodeno** é o segmento mais curto do intestino delgado tendo somente 25 cm de comprimento. Ele recebe a

bile do fígado e sucos digestivos do pâncreas, através do duto biliar comum e do duto pancreático, respectivamente. Estes dutos desembocam na luz do duodeno na **papila duodenal (de Vater)**. O duodeno difere do jejuno e do íleo por suas vilosidades que são mais largas, mais altas e mais numerosas por unidade de área. Ele tem menos células caliciformes por unidade de área do que os outros segmentos e possui as **glândulas de Brunner** em sua submucosa.

As vilosidades do **jejuno** são mais estreitas, mais curtas e mais escassas do que as do duodeno. O número de células caliciformes por unidade de área é maior no jejuno do que no duodeno.

As vilosidades do **íleo** são as mais escassas, mais curtas e estreitas das três regiões do intestino delgado. A lâmina própria do íleo contém grupos permanentes de nódulos linfáticos, denominados **placas de Peyer**. Estas estruturas estão localizadas na parede do íleo que fica oposta à inserção do mesentério.

Histofisiologia Intestino Delgado

Além de seu papel na digestão e absorção, o intestino delgado apresenta atividade imunológica e secretora. Estas atividades são apresentadas primeiro, depois do que será descrita a função primária do intestino delgado.

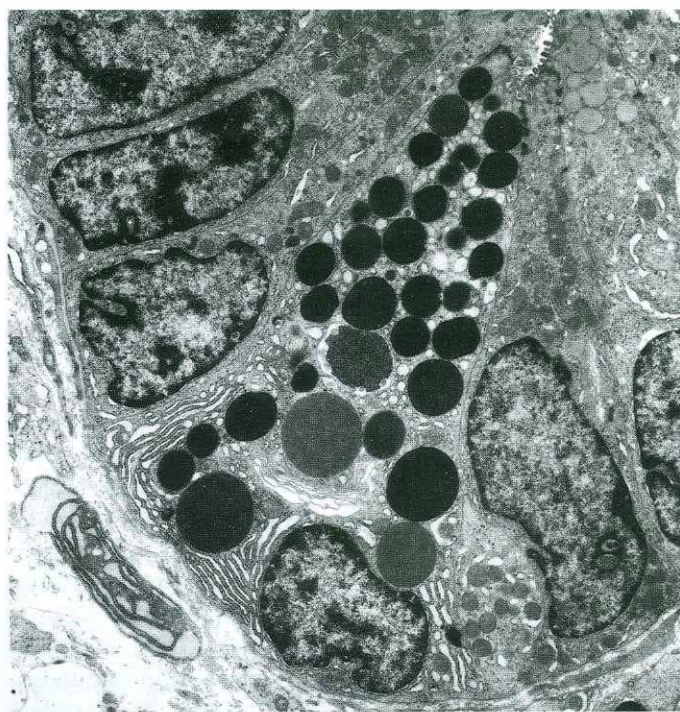


Fig. 17.18 Micrografia eletrônica de uma célula de Paneth do íleo de coelho (5.900X). Notar os grânulos, grandes e redondos, do citoplasma da célula de Paneth. (De Satoh Y, Yamano M, Matsuda M, Ono K: *Ultrastructure of Paneth cell in the intestine of various mammals*. J Electron Microscop Tech 16:69-80, 1990. Copyright © 1990. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Atividade Imunológica da Lâmina Própria

A imunoglobulina A, produzida por plasmócitos da lâmina própria, é recirculada através do fígado e da vesícula biliar.

A lâmina própria é rica em plasmócitos, linfócitos, mastócitos, leucócitos extravasados e fibroblastos. Além disso, nódulos linfáticos solitários estão frequentemente presentes na lâmina própria adjacente ao revestimento epitelial da mucosa. Ademais, como já descrito antes, o íleo tem grupos permanentes de nódulos linfáticos coletivamente denominados **placas de Peyer**.

Quando estes nódulos linfáticos entram em contato com o epitélio, as células colunares são substituídas pelas células M, que fagocitam antígeno da luz (Figs. 17.19e 17.20). Antígenos endocitados penetram no sistema endossômico destas células, mas, em vez de serem processados, são empacotados em vesículas revestidas com clatrina, transferidos para o aspecto basal da célula e liberados na lâmina própria. Células apresentadoras de antígenos e células dendríticas do nódulo linfóide

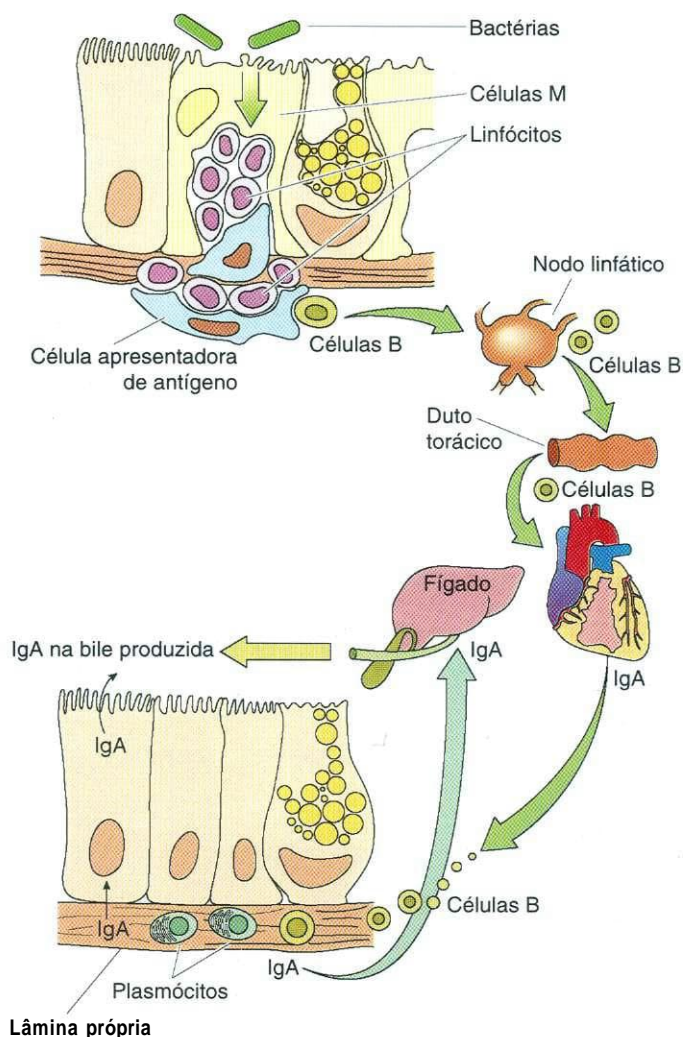


Fig. 17.19 Desenho esquemático de uma célula M e sua relação imunológica com o canal alimentar. IgA, imunoglobulina A.

endocitam os antígenos transferidos, os processam e apresentam os epítomos a linfócitos dando início a uma resposta imune.

Linfócitos ativados migram para os nodos linfáticos mesenéricos, onde formam centros germinativos. As células B resultantes retornam para a lâmina própria onde se diferenciam em plasmócitos que produzem imunoglobulina A (IgA).

Alguns dos anticorpos liberados ligam-se a receptores para IgA das células epiteliais e formam complexos **com componentes de secreção** (proteínas produzidas por estas células) dentro das células epiteliais. O complexo IgA-proteína é transportado para a luz, através de um processo denominado **transcitose**, e ligado ao glicocálix a fim de defender o corpo contra um ataque antigênico.

A maior parte da IgA produzida na lâmina própria vai para o sistema circulatório, é transportada para o fígado, onde hepatócitos formam um complexo dela **com** um componente de secreção; este complexo é liberado na bile. Desta maneira, grande parte da IgA da luz vai para o intestino através do duto biliar comum, acompanhando a bile.

Atividade Secretora do Intestino Delgado

As glândulas do intestino delgado secretam muco e um fluido aquoso em resposta a estímulo nervoso e hormonal. O estímulo nervoso, que se origina no plexo submucoso, é o principal desencadeador, os hormônios secretina e colecistoquinina também desempenham um papel na regulação da atividade secretora das glândulas de Brunner do duodeno e das criptas de Lieberkühn, que, coletivamente, produzem quase 2 L de fluido levemente alcalino por dia.

As células DNES do intestino delgado produzem numerosos hormônios que influenciam os movimentos do intestino delgado e ajudam a regular a secreção do HCl gástrico e a liberação da secreção pancreática (ver Quadro 17.2).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **toxina da cólera** aumenta muito o fluxo da secreção fluida para o intestino delgado. A quantidade de fluido perdida como diarreia pode chegar a 10L/dia e pode levar à morte em algumas horas, caso não haja reposição. A perda de fluido é acompanhada pelo desequilíbrio de eletrólitos, um fator contribuinte para o efeito letal da cólera.

Movimentos do Intestino Delgado

O intestino delgado participa de dois tipos de contração: mistura e propulsão.

Os movimentos do intestino delgado podem ser subdivididos em duas fases inter-relacionadas:

- 1 As **contrações de mistura** são mais localizadas e redistribuem seqüencialmente o quimo expondo-o ao suco digestivo.
- 2 As **contrações propulsoras** ocorrem sob a forma de **ondas peristálticas**, que facilitam a movimentação do quimo

ao longo do intestino delgado. Como o quimo move-se em média de 1 a 2 cm/minuto, ele passa várias horas no intestino delgado. A velocidade do **peristaltismo** é controlada por impulsos nervosos e fatores hormonais. Em resposta à distensão gástrica, o **reflexo gastroentérico**, mediado pelo **plexo mientérico**, fornece o impulso nervoso para o peristaltismo do intestino delgado. Os hormônios colecistoquinina, gastrina, motilina, substância P e serotonina aumentam a motilidade intestinal, enquanto a secretina e o glucagon diminuem.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Quando a mucosa intestinal é exposta a uma irritação profunda por substâncias tóxicas, a muscular externa pode apresentar contrações rápidas de longa duração denominadas **"crise peristáltica"** (*peristaltic rush*). Estas contrações fortes impulsionam, em minutos, o quimo para o cólon, de onde é eliminado como diarreia.

Digestão

O quimo que chega ao duodeno está no processo de ser digerido por enzimas produzidas pelas glândulas da cavidade oral



Fig. 17.20 Micrografia eletrônica de células M do cólon de camundongo. (6.665×). Observar as células M elétrons densas circundando linfócitos elétrons claros. (De Owen RL, Piazza AJ, ErmaKTH: Ultrastructural and cytoarchitectural features of lymphoreticular organs in the colon and rectum of adult BALB/c mice. Am J Anat 190:10-18, 1991. Copyright © 1991. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

e do estômago. O processo de digestão é intensificado no duodeno por enzimas provenientes do **pâncreas exócrino**. O final da degradação das proteínas e carboidratos ocorre nas microvilosidades, onde **dipeptidases** e **dissacaridases**, aderidas ao **glicocálix**, liberam aminoácido e monossacarídeos individuais. Estes monômeros são transportados para as células absorptivas superficiais por proteínas carregadoras específicas. Os lipídios são **emulsificados** pelos sais biliares formando pequenos glóbulos de gordura, que são divididos em **monoglicerídeos** e ácidos graxos. Os sais biliares segregam **monoglicerídeos** e ácidos graxos formando **micelas**, com 2 nm de diâmetro, que se difundem pelas células absorptivas superficiais através do plasmalema.

Absorção

Diariamente, as células absorptivas superficiais do intestino delgado absorvem aproximadamente 6 a 7 L de fluido, 30 a 35 g de sódio, 0,5 kg de carboidratos e proteínas e 1 kg de gordura. A água, aminoácidos, íons e monossacarídeos penetram nas células absorptivas superficiais e são liberados no espaço intercelular através da membrana **basolateral**. Estes nutrientes então penetram no leito capilar das vilosidades e são transportados para o fígado onde são processados.

Na Fig. 17.21 é mostrado, de modo esquemático, o trajeto dos ácidos graxos de cadeia longa e de monoglicerídeos que entram no retículo endoplasmático liso das células absorptivas superficiais, onde são **reesterificados** formando triglicerídeos. Estes **triglicerídeos** são transferidos para o aparelho de Golgi, onde são combinados com uma capa de **β -lipoproteína**, produzida no RE G, formando **quilomícrons**. Estas grandes gotículas lipoprotéicas, empacotadas e liberadas pelo aparelho de Golgi, são transportadas para a membrana basolateral das células e liberadas na lâmina própria. Os quilomícrons penetram nos vasos quilíferos enchendo estes vasos linfáticos em fundo cego com uma substância rica em lipídios denominada **quilo**. Contrações rítmicas de células musculares lisas localizadas no eixo central da **vilosidade** causam o **encurtamento** da vilosidade, que age como uma seringa injetando o quilo do vaso quilífero no plexo **submucoso** dos vasos linfáticos.

Ácidos graxos de cadeia curta (<12 carbonos de comprimento) não penetram no retículo endoplasmático liso para serem reesterificados. Estes ácidos graxos livres, que são suficientemente curtos para serem algo hidrossolúveis, dirigem-se para a membrana basolateral da célula absorptiva superficial, se difundem para a lâmina própria e penetram nas **alças** capilares e vão para o fígado onde são processados.

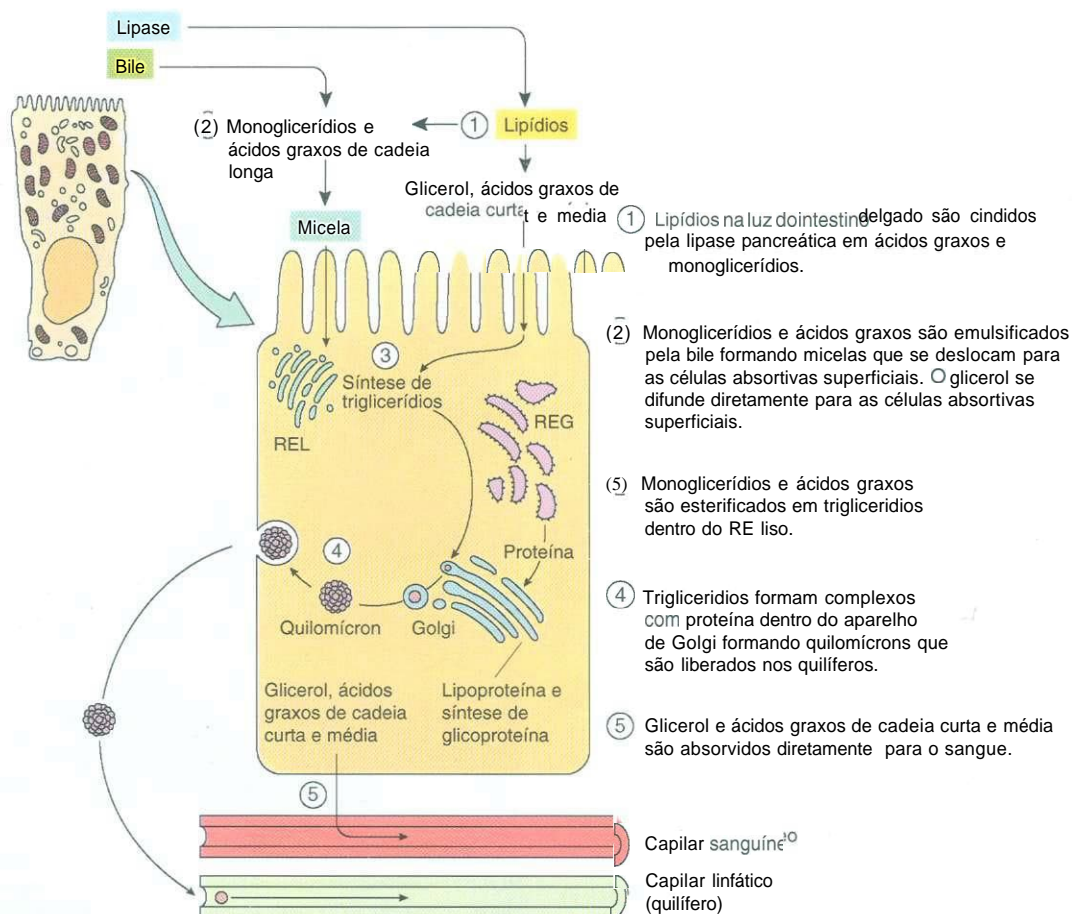


Fig. 17.21 Desenho esquemático da absorção de gordura, processamento de gordura e liberação de quilomícrons pelas células absorptivas superficiais. RE, Retículo endoplasmático.

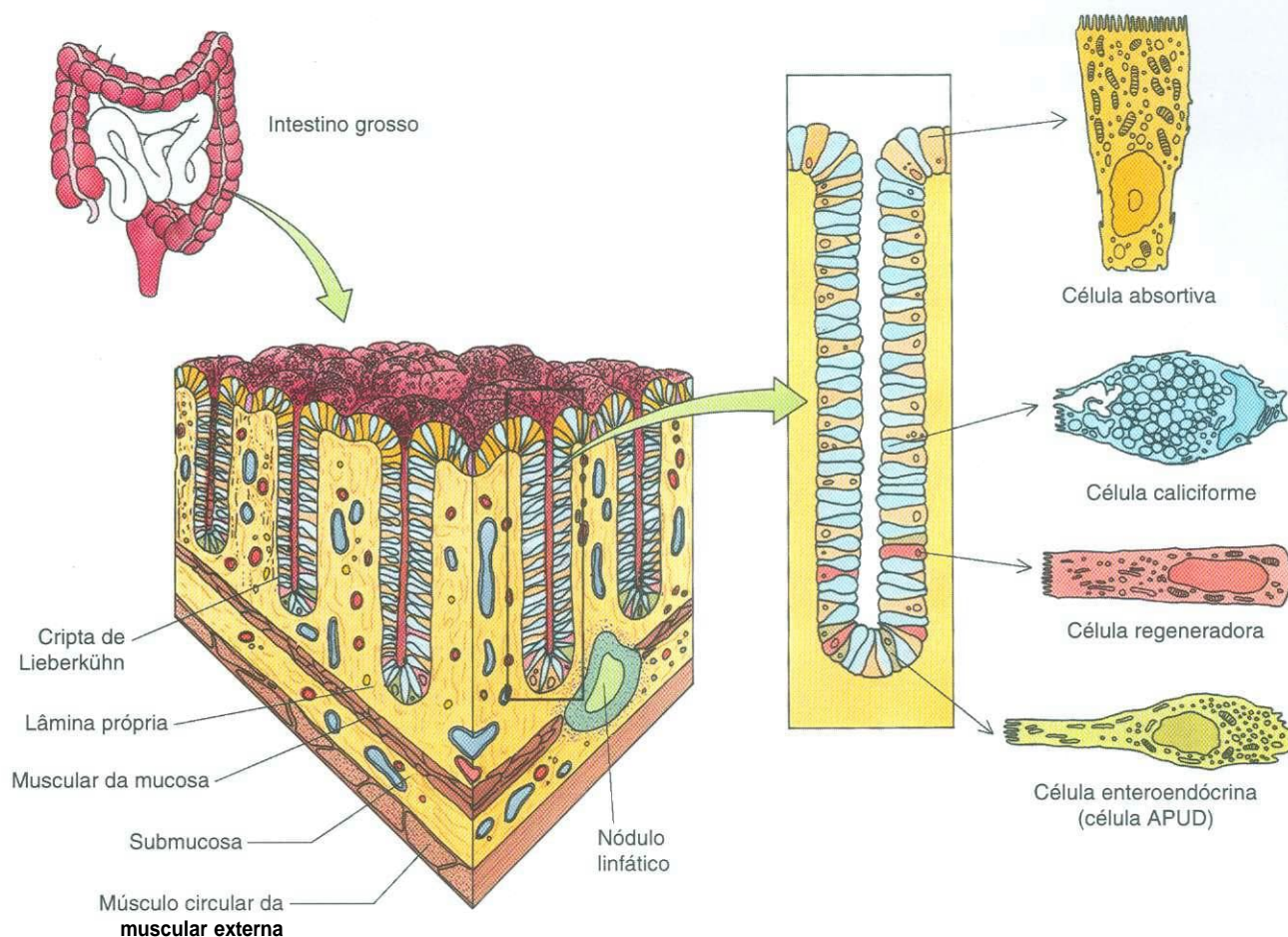


Fig. 17.22 Desenho esquemático do cólon, criptas de Lieberkühn e células associadas.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Pode ocorrer **má absorção** no intestino delgado, mesmo quando o **pâncreas** lança seu complemento normal de enzimas. As várias doenças resultantes da má absorção são denominadas **espru**. Uma forma interessante do espru, a **enteropatia induzida por glúten (espru não tropical)**, é causada por **glúten**, uma substância presente no centeio e no trigo, que destrói as microvilosidades e até mesmo as vilosidades das pessoas suscetíveis. Estes efeitos podem resultar de uma resposta alérgica ao glúten. Nos pacientes **com** este distúrbio, a área da superfície disponível para a absorção dos nutrientes fica reduzida. O tratamento envolve a eliminação da dieta dos cereais contendo glúten.

ximadamente 1,5 m de comprimento (ver Quadro 17.3). Ele absorve a maior parte da água e **íons** do quimo proveniente do intestino delgado, e compacta o quimo em fezes que são eliminadas. Histologicamente, o ceco e o cólon são indistinguíveis, e são apresentados como uma única entidade denominada **cólon**. O **apêndice**, uma evaginação em fundo cego do ceco, é descrito separadamente.

Cólon

O **cólon** corresponde a quase todo o comprimento do intestino grosso. Ele recebe o quimo do íleo na **valva ileocecal**, um esfíncter anatômico e fisiológico, que impede o **refluxo** do conteúdo do ceco para o íleo.

Histologia do Cólon

O cólon não possui vilosidades, mas tem grande riqueza em **criptas de Lieberkühn** de composição semelhante às do intestino delgado, exceto pela ausência de células de Paneth (Figs. 17.22 a 17.25). O número de células caliciformes aumenta do ceco para o cólon sigmóide, mas as células absorptivas superficiais são as mais numerosas de todos os tipos celulares. As células **DNEs** também estão presentes, apesar de seu número ser pequeno. Uma atividade mitótica

INTESTINO GROSSO

O intestino grosso está subdividido em ceco, cólon, reto e ânus; o apêndice é uma pequena evaginação em fundo cego do ceco.

O **intestino grosso**, composto pelo ceco, cólon (ascendente, transversal, descendente e sigmóide), reto e ânus, tem apro-

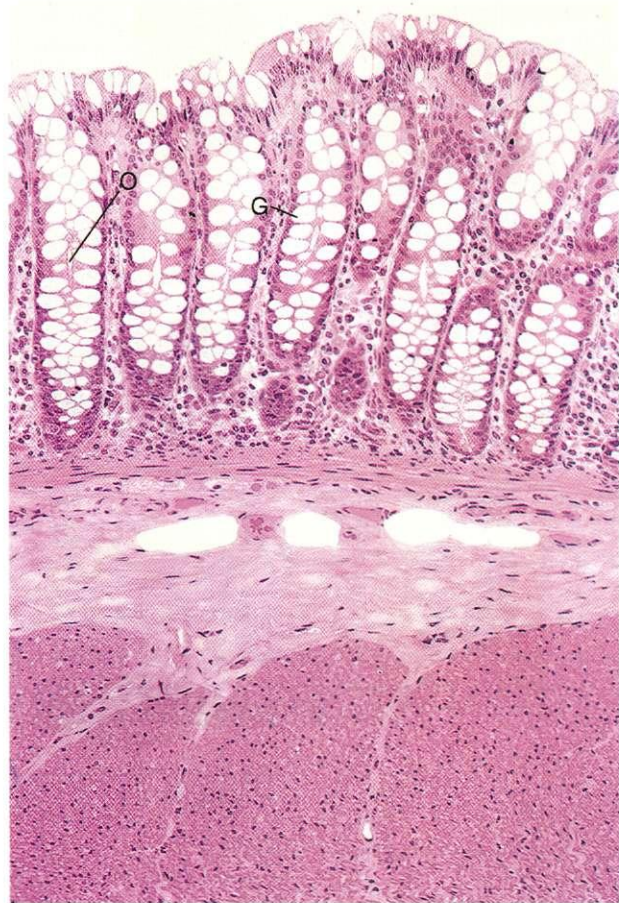


Fig. 17.23 Fotomicrografia do cólon de macaco (132X). G, células caliciformes (C), O, criptas de Lieberkühn (Cr).

intensa das células regeneradoras substitui o revestimento epitelial das criptas e da superfície da mucosa a cada 6 a 7 dias.

A lâmina própria, a muscular da mucosa assim como a submucosa do cólon assemelham-se às do intestino delgado. A **muscular externa** é diferente, pois a camada longitudinal externa não é contínua por toda a superfície, mas está agrupada em três fitas estreitas de feixes musculares denominadas **tênias do cólon**. O tônus constante mantido pelas tênias do cólon leva o intestino grosso a formar sacos, denominados **haustros do cólon**. A **serosa** apresenta numerosas bolsas, denominadas **apêndices epilícos**.

Histofisiologia do Cólon

O cólon participa da absorção de água, eletrólitos e gases, assim como da compactação e eliminação das fezes.

O cólon absorve água e eletrólitos (~ 1.400 ml/dia) e compacta e elimina as fezes (~100 ml/dia).

As fezes são compostas por água (75%), bactérias mortas (7%), fibras (7%), gorduras (5%), substâncias inorgânicas (5%) e proteínas não digeridas, células mortas e pigmento biliar (1%). O odor das fezes varia com o indivíduo e é função da dieta e da

flora bacteriana, que produz quantidades variáveis de **indol**, **sulfeto de hidrogênio** e **mercaptanas**. Produtos derivados das bactérias incluem **riboflavina**, **vitamina B₁₂** e **vitamina K**.

A ação bacteriana no cólon produz gases, liberados como **flatos**, compostos por CO₂, metano e H₂, que são misturados com o nitrogênio e o oxigênio do ar ingerido. Este gás é combustível e pode explodir durante uma sigmoidoscopia na qual seja feita cauterização elétrica. O intestino grosso contém 7 a 10 L de gases a cada dia, dos quais somente 0,5 a 1 L é expelido como **flato**; o restante é absorvido pelo epitélio que reveste o cólon.

O cólon também secreta muco e HCO₃⁻. O muco não somente protege a mucosa do cólon, mas também facilita a compactação das fezes, pois é o muco que torna possível a adesão dos resíduos sólidos para formar uma massa compacta. O HCO₃⁻ adere ao muco e age como um tampão protegendo a mucosa contra os subprodutos ácidos do metabolismo bacteriano dentro das fezes.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A irritação intensa da mucosa do cólon, como na **enterite**, causa a secreção de grande quantidade de muco, água e eletrólitos. A eliminação de uma quantidade copiosa de fezes líquidas, denominada **diarréia**, protege o corpo diluindo e eliminando o irritante. Uma diarréia de longa duração e a perda de grande quantidade de fluido e eletrólitos, sem uma terapia de substituição, pode levar a um choque circulatório e até mesmo à morte.

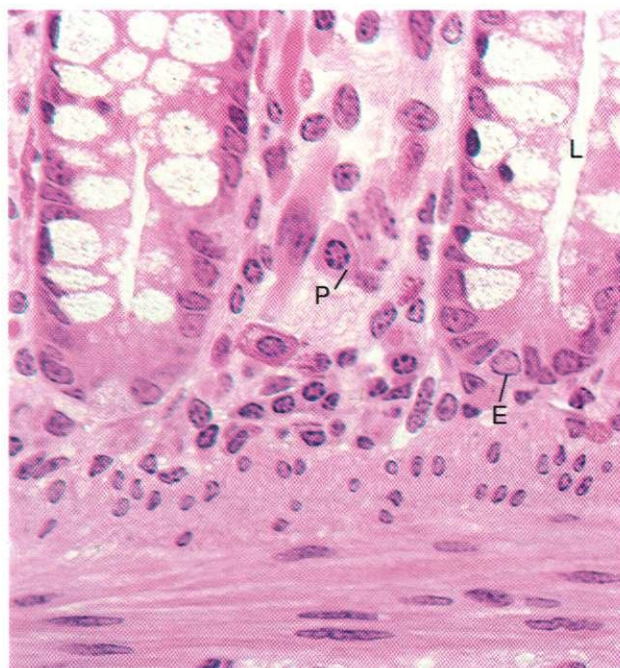


Fig. 17.24 Fotomicrografia das criptas de Lieberkühn do cólon de macaco (270X). E, célula do sistema neuroendócrino difuso (DNES); L, luz da cripta; P, plasmócito.

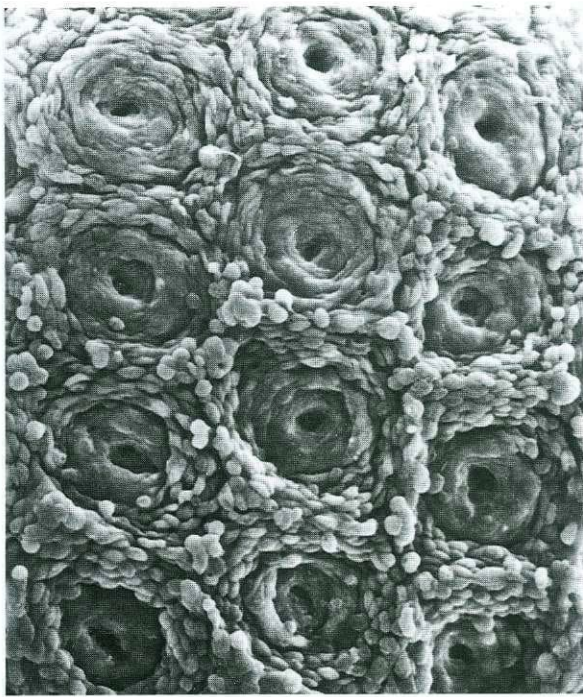


Fig. 17.25 Micrografia eletrônica de varredura do cólon de macaco (516X). Observar as aberturas das criptas. (De Specian RD, Neutra MR: The surface topography of the colonic crypt in rabbit and monkey. Am J Anat 160:461-472, 1981. Copyright © 1981. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Reto e Canal Anal

Histologicamente, o **reto** assemelha-se ao cólon, mas as suas criptas de Lieberkühn são mais profundas e em menos número por unidade de área (ver Quadro 17.3).

O **canal anal**, a continuação mais estreita do reto, tem cerca de 3 a 4 cm de comprimento. Suas criptas de Lieberkühn são curtas e escassas, e estão ausentes na metade distal do canal. A mucosa também apresenta pregas longitudinais, as **colunas anais (colunas de Morgagni do reto)**. Estas se encontram umas com as outras formando evaginações semelhantes a bolsas, as **valvas anais** com os **seios anais** entre elas. As valvas anais auxiliam o ânus a suportar a coluna de fezes.

Mucosa Anal

O **epitélio** da mucosa anal é *cubóide simples*, do reto até a **linha pectinada** (situada ao nível das valvas anais), *pavimentoso estratificado não queratinizado* da linha pectinada até o orifício anal externo, e *pavimentoso estratificado queratinizado* (epiderme) no ânus. A **lâmina própria**, constituída por tecido conjuntivo fibroelástico, contém as **glândulas anais**, na junção retoanal, e as **glândulas perianais**, na extremidade distal do canal anal. Além disso, folículos pilosos e glândulas sebáceas estão presentes no ânus. A **muscular da mucosa** é constituída por uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de músculo liso. Estas camadas musculares não se estendem além da linha pectinada.

Submucosa Anal e Muscular Externa

A **submucosa** do canal anal é constituída por tecido conjuntivo fibroelástico. Ela contém dois plexos venosos, o **plexo hemorroidário interno**, situado acima da linha pectinada, e o **plexo hemorroidário externo**, situado na junção do canal anal com o orifício externo, o **ânus**.

A **muscular externa** é constituída por uma camada circular interna e outra longitudinal externa de músculo liso. A camada circular interna torna-se mais espessa ao circundar a região da linha pectinada formando o **músculo do esfíncter anal externo**. As células musculares lisas da camada longitudinal externa continuam como uma lâmina fibroelástica envolvendo o esfíncter anal interno.

O músculo esquelético do soalho da pelve forma o **músculo do esfíncter anal externo**, que envolve a lâmina fibroelástica e o esfíncter anal interno. O esfíncter anal externo está sob controle voluntário e possui um tônus constante.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O aumento de tamanho dos vasos dos plexos venosos da submucosa do canal anal leva à formação de **hemorroidas**, uma condição comum na gravidez e em pessoas com mais de 50 anos de idade. Esta condição pode manifestar-se como uma defecação dolorosa, aparecimento de sangue fresco com a defecação, e coceira anal.

Quando é feito o **exame do reto**, inserindo o dedo indicador pelo orifício anal externo, o esfíncter anal externo se contrai em torno do dedo. A continuação da penetração resulta na ativação do esfíncter anal interno, que também se contrai em torno do dedo. Nos homens, as estruturas que podem ser apalpadas pelo canal anal incluem o bulbo do pênis, a próstata, as vesículas seminais dilatadas, o aspecto inferior da bexiga com distensão, e nodos linfáticos ilíacos aumentados; na mulher, as estruturas palpáveis incluem a **cérvice** do útero e, em condições patológicas, os **ovários** e o ligamento largo.

Apêndice

O aspecto histológico do apêndice assemelha-se ao do cólon, exceto por ter um diâmetro muito menor, uma abundância muito maior de elementos linfóides e por conter muito mais células DNES nas suas criptas de Lieberkühn.

O **apêndice vermiforme** é um **divertículo** do ceco, com 5 a 6 cm de comprimento, e uma luz estrelada geralmente ocupada por resíduos. A mucosa do apêndice é constituída por um epitélio colunar simples, composto por células absorptivas superficiais, células caliciformes e células M nos locais em que os nódulos linfóides se encostam no epitélio (ver Quadro 17.3). A lâmina própria é de tecido conjuntivo frouxo com numerosos nódulos linfóides e criptas de Lieberkühn rasas. As células que constituem estas criptas são células absorptivas superficiais, células caliciformes, células regeneradoras e numerosas células DNES e raras células de

Paneth. A muscular da mucosa, submucosa e muscular externa não se desviam do plano geral do canal alimentar, apesar de nódulos linfáticos e infiltrados adiposos ocasionais estarem presentes na submucosa. O apêndice está envolvido por uma serosa.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A incidência de inflamação no apêndice, a **apendicite**, é maior em adolescentes e adultos jovens do que em

pessoas com mais idade; ela também ocorre com maior frequência nos homens do que nas mulheres. Usualmente, a apendicite é causada pela obstrução da luz, o que resulta em inflamação acompanhada por **intumescimento** e dor intensa e incessante no quadrante inferior direito do abdômen. Sinais clínicos adicionais são náusea e vômitos, febre (geralmente abaixo de $38,8^{\circ}\text{C}$), abdômen tenso e contagem leucocitária elevada. Quando esta condição não é tratada em 1 a 2 dias, o apêndice pode romper-se levando a uma peritonite, que, por sua vez, pode levar à morte, caso não seja tratada.

Sistema Digestivo: Glândulas

18

As glândulas situadas fora da parede do sistema digestivo incluem as grandes glândulas salivares (parótida, submandibular e sublingual) associadas a cavidade oral, **pâncreas** e fígado e vesícula biliar. Cada uma destas glândulas funciona auxiliando o processo digestivo. Um sistema de dutos lança os produtos de secreção destas glândulas na luz do trato alimentar.

Com a produção de saliva, as glândulas salivares facilitam a percepção do sabor, iniciam a digestão, e tornam possível a deglutição da comida. Estas glândulas também protegem o corpo secretando os agentes **antibacterianos** lisozima e **lactoferrina**, assim como a imunoglobulina secretora IgA.

O **pâncreas** produz um fluido rico em bicarbonato que **tampona** o quimo ácido, assim como enzimas necessárias para a digestão de gorduras, proteínas e carboidratos. As secreções exócrinas do **pâncreas** são lançadas na luz do duodeno quando se tornam **necessárias**. Além disso, o **pâncreas** sintetiza e libera hormônios **endócrinos**, incluindo insulina, glucagon, somatostatina, gastrina e polipeptídio pancreático.

A bile, a secreção exócrina do fígado, é necessária para a absorção adequada de lipídios, enquanto muitas das funções endócrinas do fígado são essenciais para a vida. Estas incluem o metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos; a síntese de proteínas e de fatores do sangue; produção de vitaminas; e desintoxicação de toxinas transportadas pelo sangue. A vesícula biliar concentra e armazena a bile antes de esta ser liberada na luz do duodeno.

GRANDES GLÂNDULAS SALIVARES

Há três pares de grandes glândulas salivares: parótida, submandibular e sublingual.

As grandes glândulas salivares são a parótida, submandibular e sublingual, **pares**. Elas são **glândulas tubuloalveolares** ramificadas de cuja cápsula de tecido conjuntivo partem septos, que as subdividem em lobos e lóbulos. Os ácinos individuais também estão envolvidos por delgados elementos de tecido conjuntivo. Os componentes vasculares e nervosos das glândulas chegam às unidades secretoras através de sua estrutura de tecido conjuntivo.

Regiões das Glândulas Salivares

Todas as glândulas salivares possuem uma porção secretora e outra de dutos (Fig. 18.1).

Porção Secretora

A porção secretora das glândulas salivares é composta por células serosas e/ou mucosas dispostas em ácinos (alvéolos) ou túbulos, que se assentam sobre células mioepiteliais.

A **porção secretora**, disposta em túbulos e ácinos, é composta por três tipos de **células**:

- 1 As **células serosas** são **células seromucosas**, pois secretam proteínas assim como uma quantidade considerável de **polissacarídeos**. Estas células assemelham-se a pirâmides **truncadas** e possuem um núcleo único, redondo, de localização basal, retículo endoplasmático granular (REG) e complexo de Golgi bem desenvolvidos, numerosos mitocôndrios basais e abundantes grânulos de secreção **apicais** ricos em **ptialina** (amilase salivar). As membranas celulares laterais formam, em seu aspecto basal, **zônulas** de oclusão uma com a outra. Em posição apical às **zônulas** de oclusão, canalículos intercelulares se comunicam **com** a luz. O plasmalema basal às **zônulas** de oclusão forma muitos prolongamentos, que se **interdigitam** com os das células vizinhas.
- 2 As **células mucosas** têm forma semelhante à das células serosas. Seu núcleo também basal, é achatado ao invés de redondo (Fig. 18.2). A população de organelas destas células difere daquela das células serosas, pois as células mucosas secretoras têm menos mitocôndrios, um REG menos desenvolvido e um aparelho de Golgi consideravelmente maior, indicando a existência de um grande componente de **carboidrato** em seu produto de secreção (Fig. 18.3). A região apical do citoplasma está ocupada por abundantes grânulos de secreção. Os canalículos intercelulares e os prolongamentos da membrana celular basal são muito menos desenvolvidos do que os das células serosas.
- 3 As **células mioepiteliais** (**células em cesto**) compartilham a lâmina basal das células **acinosas**. Elas têm um corpo ce-

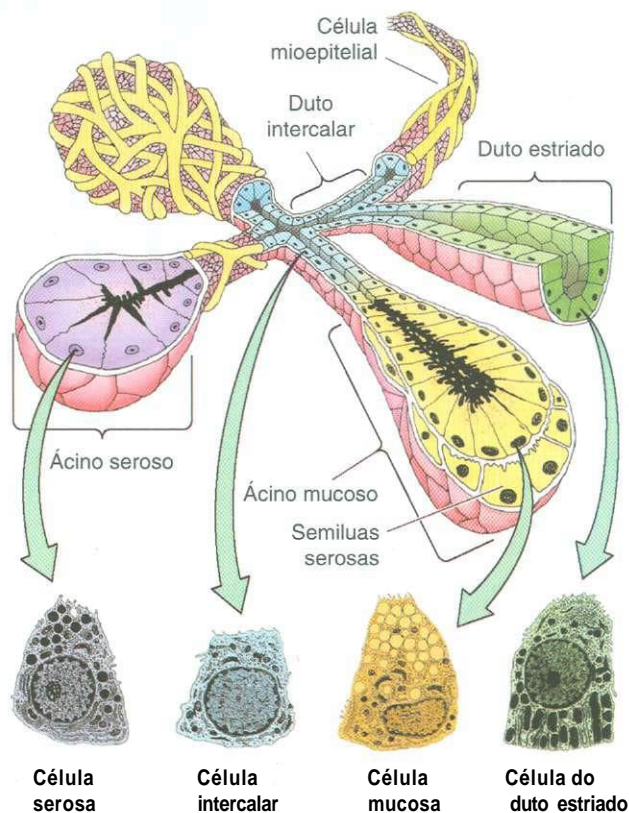


Fig. 18.1 Desenho esquemático de ácinos, dutos e tipos celulares de uma glândula salivar.

lular que contém o núcleo e vários prolongamentos longos que envolvem o ácino secretor e os dutos intercalares (ver Fig. 18.1). Além do núcleo, o corpo celular contém um pequeno complemento de organelas e forma ligações hemidesmossômicas com a lâmina basal. Os prolongamentos citoplasmáticos, que estabelecem contatos desmossômicos com as células acinosas e dutoais, são ricos em actina e miosina; na microscopia eletrônica, assemelham-se a células de músculo liso. Quando os prolongamentos das células mioepiteliais se contraem, eles pressionam os ácinos facilitando a liberação do produto de secreção para o duto da glândula.

Porção Dotal

Os dutos das grandes glândulas salivares são altamente ramificados e vão dos dutos intercalares, muito pequenos, aos dutos principais (dutos terminais) muito grandes.

A porção dotal das grandes glândulas salivares é uma estrutura altamente ramificada. Os ramos menores deste sistema de dutos são formados pelos dutos intercalares, aos quais estão ligados os ácinos (e túbulos) secretores. Estes pequenos dutos são constituídos por uma única camada de pequenas células cubóides e possuem algumas células mioepiteliais. Vários dutos intercalares unem-se uns com os outros formando os dutos estriados, constituídos por uma única camada de células colunares cubóides ou colunares baixas (ver Fig. 18.1). A membrana basolateral destas células possui um grande número de

dobras, subdividindo o citoplasma em compartimentos longitudinais ocupados por mitocôndrios alongados. A membrana basolateral destas células tem sódio adenosina trifosfatase (Na^+ -ATPase), que bombeia sódio de dentro da célula para o tecido conjuntivo, desta maneira conservando o sódio.

Os dutos estriados unem-se uns aos outros formando os **dutos intralobulares**, de calibre crescente, que estão circundados por elementos de tecido conjuntivo mais abundantes. Os dutos que saem dos lóbulos unem-se formando **dutos interlobulares**, que, por sua vez, formam **dutos intralobares e interlobares**. O **duto terminal (principal)** da glândula lança saliva na cavidade oral.

Salivon

Segundo alguns autores, ácino, duto intercalar e duto estriado formam, juntos, um **salivon**, a unidade funcional da glândula salivar.

Histofisiologia das Glândulas Salivares

As células secretoras dos ácinos produzem a saliva primária, que é modificada pelos dutos estriados formando a saliva secundária.

As grandes glândulas salivares produzem aproximadamente 700 a 1.100 ml de saliva por dia. As pequenas glândulas salivares estão localizadas na mucosa e submucosa da cavidade oral, mas elas contribuem com somente 5% do total da produção diária da saliva. A fim de chegar a este nível de produção, as glândulas salivares possuem um suprimento vascular extraordinariamente rico. Realmente, de acordo com uma estimativa feita, o nível basal do fluxo sanguíneo para as glândulas salivares é 20 vezes maior do que o

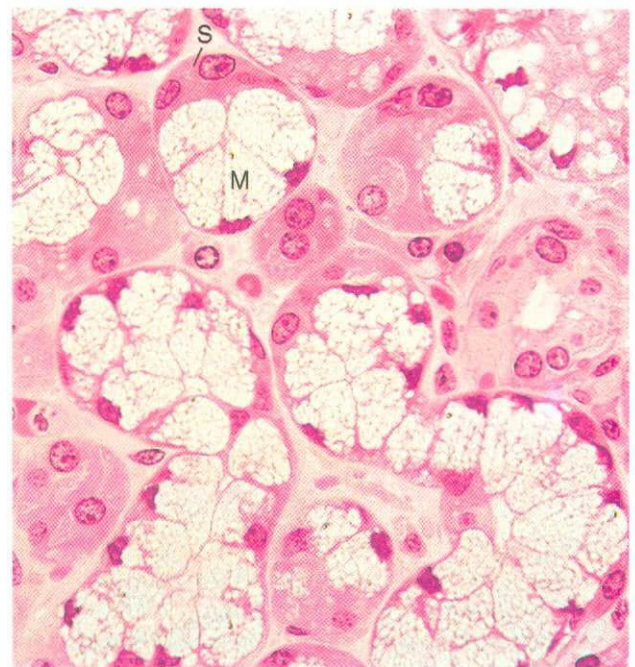


Fig. 18.2 Fotomicrografia de glândula sublingual de macaco mostrando ácinos mucosos (M) com semiluas serosas (S) (540 ×).



Fig. 18.3 Micrografia eletrônica de glândula sublingual de rato mostrando grânulos mucosos e serosos no citoplasma de células acinosas (5.400 X). (De Redman RS, Ball WD: *Cytodifferentiation of secretory cells in the sublingual glands of the prenatal rat: A histological, histochemical, and ultrastructural study*. Am J Anat 153:367-390, 1978. Copyright © 1978. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

fluxo sanguíneo para o músculo esquelético. Durante a secreção máxima, o fluxo sanguíneo aumenta de modo correspondente.

A saliva tem numerosas funções: lubrificação e limpeza da cavidade oral, atividade antibacteriana, participação na percepção do gosto ao dissolver material da comida, digestão inicial através da ação da ptialina (amilase salivar) e da lipase salivar, auxílio à deglutição pelo umedecimento da comida e possibilitando a formação do bolo alimentar, e participação no processo de coagulação e cicatrização por causa dos fatores de coagulação e fator de crescimento da epiderme presentes na saliva.

A saliva produzida pelas células acinosas, denominada saliva primária, é isotônica com o plasma. A saliva primária é modificada pelas células dos dutos estriados que removem íons sódio e cloreto e adicionam íons potássio e bicarbonato. A partir daí, esta secreção alterada é denominada saliva secundária.

As células acinosas e dutais também sintetizam componentes secretados necessários para a transferência de IgA do tecido conjuntivo para a luz do ácino secretor (ou do duto). A IgA secretora forma complexos com antígenos da saliva atenuando os efeitos deletérios destes. A saliva também contém lacto-

ferrina, lisozima e íons tiocianato. A lactoferrina liga o ferro, um elemento essencial para o metabolismo bacteriano; a lisozima cinde as cápsulas das bactérias permitindo a entrada na bactéria dos íons tiocianato, um agente bactericida.

As glândulas salivares também secretam a enzima calicreína no tecido conjuntivo. A calicreína penetra na corrente sanguínea, onde converte os cininogênios, uma família de proteínas plasmáticas, em bradicinina, um vasodilatador que dilata vasos sanguíneos e aumenta o fluxo sanguíneo para a região.

Papel da Inervação Autônoma na Secreção Salivar

As grandes glândulas salivares não secretam de modo contínuo. A atividade secretora é estimulada através da inervação parasimpática e simpática. Esta inervação pode ser intra-epitelial (i.e., formação de um contato sináptico entre o pé terminal e a célula acinosa) ou subepitelial. Na inervação subepitelial, os pés terminais dos axônios não estabelecem contato sináptico com as células acinosas; em vez disso, eles liberam acetilcolina na vizinhança da célula secretora a uma distância de aproximadamente 100 a 200 nm do plasmalema basal. A célula assim ativada estimula as células vizinhas através de junções comunicantes a liberarem seu produto de secreção seroso na luz do ácino.

A inervação parassimpática é a principal iniciadora da salivação e é responsável pela formação de uma saliva serosa. A acetilcolina liberada pelas fibras nervosas parassimpáticas pós-ganglionares liga-se a receptores colinérgicos muscarínicos com a conseqüente liberação de inositol trifosfato. Este causa a liberação de íons cálcio, um segundo mensageiro, no citossol, auxiliando a secreção de saliva serosa pelas células acinosas.

Inicialmente, a inervação simpática reduz o fluxo sanguíneo para os salivons, mas esta redução é revertida rapidamente. A noradrenalina, liberada pelas fibras simpáticas pós-ganglionares, liga-se a receptores β -adrenérgicos, o que resulta na formação de adenosina monofosfato cíclica (cAMP). Este mensageiro secundário ativa uma cascata de quinases levando à secreção de muco e de componentes enzimáticos da saliva pelas células acinosas. O muco é responsável pela adesão de partículas de alimento para a formação do bolo alimentar, assim como pela criação de uma superfície escorregadia facilitando a deglutição.

A produção de saliva é aumentada pelo sabor e cheiro dos alimentos, assim como pela mastigação. Um fluxo copioso de saliva também é produzido logo antes, durante e após o vômito. Inibidores da salivação incluem fadiga, medo e desidratação; além disso, o fluxo salivar é muito reduzido enquanto estamos adormecidos.

Propriedades das Glândulas Salivares Individuais

Parótida

Apesar de ser, fisicamente, a maior das glândulas salivares, a parótida produz somente cerca de 30% do total da produção de saliva; a saliva que ela produz é serosa.

A parótida, a maior glândula salivar, pesa cerca de 20 a 30 g, mas produz somente aproximadamente 30% da pro-

dução total da saliva. Apesar de se dizer que esta glândula produz uma **secreção puramente serosa**, o seu produto de secreção tem um componente mucoso. A microscopia eletrônica da região apical das suas células serosas mostra numerosos grânulos de secreção cheios de um produto eletrondenso, com uma porção central ainda mais densa, de composição desconhecida.

A saliva produzida pela parótida tem altos níveis da enzima **amilase salivar (ptialina)** e de **IgA** secretora. A amilase salivar é responsável pela digestão da maior parte do amido do alimento e esta digestão continua no estômago até o quimo ácido inativar esta enzima. A IgA secretora inativa antígenos localizados na cavidade oral.

A cápsula de tecido conjuntivo da parótida é bem desenvolvida e forma numerosos septos, que subdividem a glândula em lobos e lóbulos. O sistema de dutos acompanha a distribuição descrita antes. Em torno dos 40 anos de idade, esta glândula é invadida por tecido adiposo, que se espalha do tecido conjuntivo para o parênquima glandular.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **adenoma pleomórfico benigno**, um tumor não canceroso das glândulas salivares, usualmente afeta a parótida e a submandibular. A remoção cirúrgica da parótida deve ser feita com cuidado por causa da presença do plexo do nervo facial dentro do parênquima da glândula.

A parótida (e, ocasionalmente, outras grandes glândulas salivares) também é afetada por infecções virais causando **caxumba**, uma doença dolorosa nas crianças, que pode levar à esterilidade quando afeta adultos.

Submandibular

A submandibular é responsável por 60% do total da produção de saliva; apesar de produzir uma saliva misturada, a maior parte é serosa.

A **submandibular** (Fig. 18.4), que pesa somente 12 a 15 g, produz aproximadamente 60% do total da produção de saliva. Cerca de 90% dos ácinos produzem saliva serosa, enquanto o restante dos ácinos produz saliva mucosa. A microscopia eletrônica da porção apical das células serosas mostra produtos de secreção eletrondensos, com uma porção central mais densa, dentro de grânulos de secreção envolvidos por uma membrana. O número de semiluas serosas é limitado. Os dutos estriados da submandibular são muito mais longos que os da parótida ou da sublingual; por isso, cortes histológicos desta glândula mostram muitos destes dutos cortados transversalmente, um aspecto característico da submandibular.

A cápsula de tecido conjuntivo da submandibular é bem desenvolvida e dela partem abundantes septos, que subdividem a glândula em lobos e lóbulos. Na meia-idade, torna-se evidente uma infiltração gordurosa dos elementos do tecido conjuntivo para o parênquima.

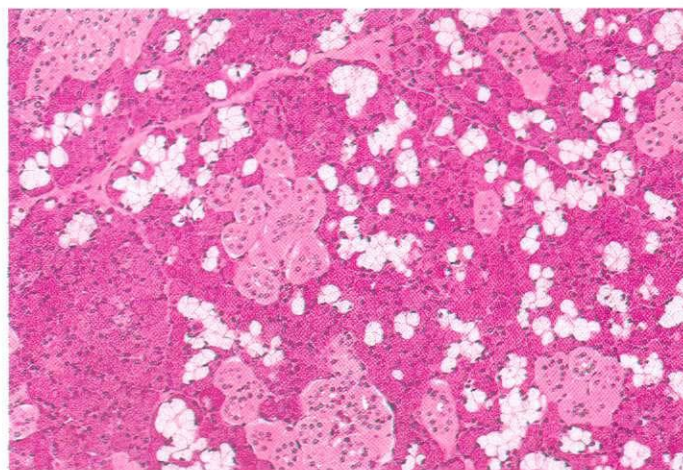


Fig. 18.4 A glândula submandibular caracteriza-se pela presença de numerosos dutos estriados cortados transversalmente (132 X).

Sublingual

Muito pequena, a sublingual é composta principalmente por ácinos mucosos com semiluas serosas e produz saliva mista.

A **sublingual**, a menor das três grandes glândulas salivares, tem a forma de uma amêndoa, pesa apenas 2 a 3 g e somente produz cerca de 5% do total da produção da saliva. Esta glândula é composta por unidades secretoras mucosas tubulosas cobertas por semiluas (ver Fig. 18.2). A sublingual produz uma saliva mista, mas predominantemente mucosa. Os canaliculos intercelulares são bem desenvolvidos entre as células mucosas das unidades secretoras. Na microscopia eletrônica, as células das semiluas serosas mostram acúmulos apicais de vesículas de secreção; entretanto, ao contrário das células da parótida e da submandibular, estas vesículas não possuem uma porção central eletrondensa (ver Fig. 18.3).

A sublingual tem uma cápsula de tecido conjuntivo pouco desenvolvida e seu sistema de dutos não forma um duto terminal. Em vez disso, vários ductos abrem-se no soalho da boca e no duto da submandibular. Por causa da organização dos dutos, alguns autores consideram a sublingual como sendo constituída por várias subunidades glandulares menores.

PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula exócrina, que produz suco digestivo, e endócrina, que produz hormônios.

O **pâncreas**, situado na parede posterior do corpo, sob o peritônio, tem quatro regiões: processo uncinado, cabeça, corpo e cauda. Ele tem cerca de 25 cm de comprimento, 5 cm de largura e 1 a 2 cm de espessura, e pesa aproximadamente 150 g. Sua delicada cápsula de tecido conjuntivo forma septos, que subdividem a glândula em lóbulos. O suprimento vascular e nervoso do pâncreas, assim como seu sistema de dutos, percorre estes septos de tecido conjuntivo. O pâncreas produz secreções

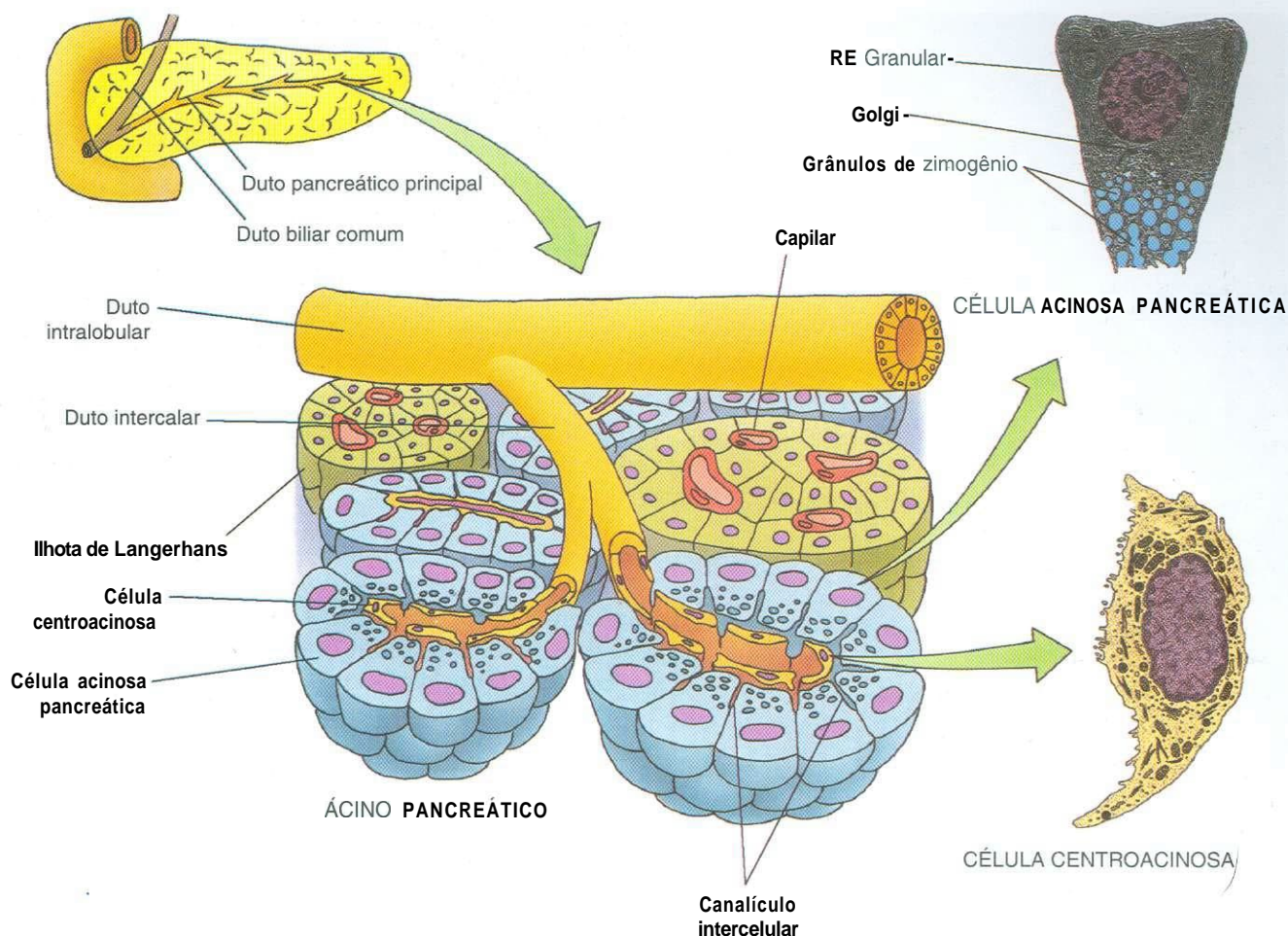


Fig. 18.5 Desenho esquemático do pâncreas mostrando ácinos secretores, seus tipos celulares e as ilhotas endócrinas de Langerhans.

exócrinas e endócrinas. Os componentes **endócrinos** do pâncreas, as **ilhotas de Langerhans**, estão dispersos entre os ácinos secretores **exócrinos**.

Pâncreas Exócrino

O pâncreas exócrino é uma glândula tubuloacinososa composta, que produz diariamente cerca de 1.200 ml de um fluido rico em bicarbonato contendo proenzimas **digestivas**. Quarenta a 50 células acinosas formam um **ácino** arredondado ou oval cuja luz é ocupada por três ou quatro **células centroacinosas**, início do sistema de ductos do pâncreas (Fig. 18.5). A presença de células centroacinosas no centro do ácino é um aspecto que caracteriza esta glândula.

Porções Secretora e Ductal

As células acinosas do pâncreas possuem receptores para colecistocinina e acetilcolina, enquanto as células centroacinosas e os ductos intercalares possuem receptores para secretina e, talvez, para acetilcolina.

Todas as **células acinosas** têm a forma de uma pirâmide truncada com base voltada para a lâmina basal, que separa as

células acinosas do compartimento de tecido conjuntivo. O núcleo redondo destas células tem posição basal e está envolvido por um citoplasma basófilo (Fig. 18.6). O ápice das células, voltado para a luz do ácino, está cheio de **grânulos de secreção (grânulos de zimogênio)** contendo proenzimas, cujo número diminui após uma refeição. A região do Golgi, situada entre o núcleo e os grânulos de zimogênio, varia de tamanho havendo uma relação inversa entre este e a concentração dos grânulos de zimogênio.

A membrana plasmática basal das células acinosas possui receptores para o hormônio **colecistocinina** e para o neurotransmissor **acetilcolina**, liberada pelas fibras nervosas parasimpáticas pós-ganglionares. A microscopia eletrônica das células acinosas mostra uma abundância de RE G localizado basalmente, um rico suprimento de polissomos e numerosos mitocôndrios que possuem grânulos da matriz. O aparelho de Golgi é bem desenvolvido, mas flutua de tamanho, sendo menor quando os grânulos de zimogênio são numerosos e maior quando os grânulos liberam seu conteúdo.

Os grânulos de zimogênio podem liberar individualmente seu conteúdo, ou várias vesículas de secreção podem fundir-se umas com as outras formando um canal, que parte do citoplasma apical e vai até a luz do ácino.

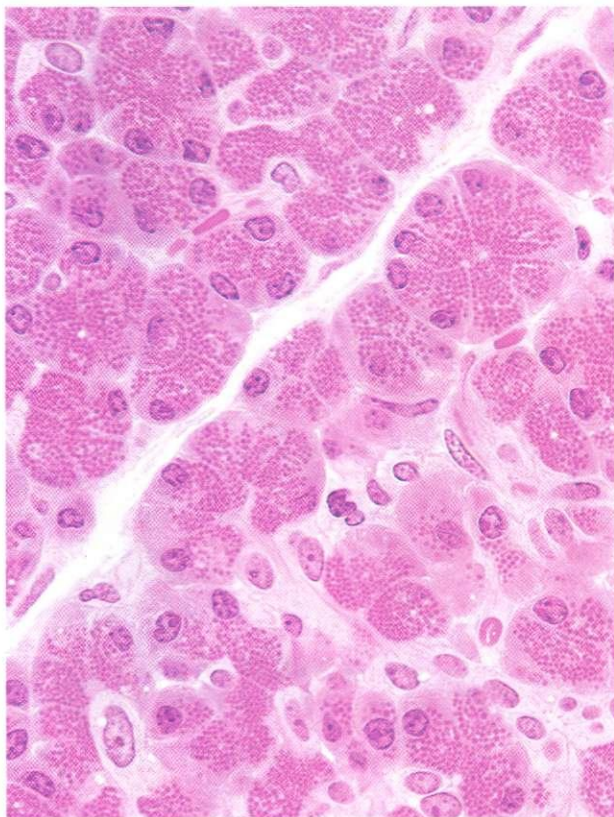


Fig. 18.6 Fotomicrografia de pâncreas exócrino de macaco (540 X).

O sistema de dutos do pâncreas começa no centro do ácino no final dos dutos intercalares, constituído por células centroacinosas claras, cubóides baixas (ver Figs. 18.5 e 18.6). As células centroacinosas e os dutos intercalares possuem receptores em seu plasmalema basal para o hormônio secretina e, possivelmente, para a acetilcolina, liberada pelas fibras parassimpáticas pós-ganglionares. Os dutos intercalares unem-se uns com os outros formando os dutos intralobulares, vários dos quais convergem formando os dutos interlobulares. Estes dutos, envolvidos por uma quantidade considerável de tecido conjuntivo, lançam seu conteúdo no duto pancreático principal, que se une ao duto biliar comum antes de se abrir no duodeno, na papila de Vater.

Histofisiologia do Pâncreas Exócrino

As células acinosas produzem e liberam enzimas digestivas, enquanto as células centroacinosas e as células dos dutos intercalares liberam uma solução tampão rica em bicarbonato.

As células acinosas do pâncreas exócrino produzem, armazenam e liberam um grande número de enzimas: amilase pancreática, lipase pancreática, ribonuclease, desoxirribonuclease (DNase) e as proenzimas tripsinogênio, quimiotripsinogênio, procarboxipeptidase e elastase. Estas células também produzem o inibidor da tripsina, uma proteína que protege a célula contra a ativação intracelular acidental da tripsina.

A liberação das enzimas pancreáticas é induzida pelo hormônio colecitocinina (pancreozimina) produzida pelas células DNE S do intestino delgado (especialmente do duodeno), assim como pela acetilcolina liberada pelas fibras parassimpáticas pós-ganglionares.

As células centroacinosas e os dutos intercalares produzem um fluido seroso, alcalino, rico em bicarbonato, que neutraliza e tampona o quimo ácido, que chega ao duodeno. Este fluido é pobre em enzimas, e sua liberação é induzida pela secretina, hormônio produzido por células enteroendócrinas do intestino delgado e, possivelmente, em associação com acetilcolina, originária de fibras parassimpáticas pós-ganglionares. Portanto, a secreção rica em enzimas e a pobre em enzima são reguladas separadamente, e estas duas secreções podem ser liberadas em tempos diferentes, ou concomitantemente.

Acredita-se que o mecanismo de secreção do íon bicarbonato seja facilitado pela enzima anidrase carbônica, que catalisa a formação de ácido carbônico (H_2CO_3) de água (H_2O) e dióxido de carbono (CO_2). No meio aquoso do citossol, o H_2CO_3 se dissocia formando H^+ e HCO_3^- , o HCO_3^- é transportado ativamente para a luz do duto, enquanto o íon hidrogênio (H^+) é transportado para os elementos do tecido conjuntivo.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Ocasionalmente, as enzimas digestivas pancreáticas tornam-se ativas no citoplasma das células acinosas, resultando em pancreatite aguda, que é, com frequência, fatal. As mudanças histológicas envolvem uma reação inflamatória, necrose dos vasos sanguíneos, proteólise do parênquima pancreático e destruição enzimática de células adiposas, não somente do pâncreas mas também da região em torno dele na cavidade abdominal.

O câncer do pâncreas é a quinta causa mais frequente de morte entre todos os cânceres, matando cerca de 25.000 pessoas nos Estados Unidos por ano. Menos de 50% dos pacientes sobrevivem mais de 1 ano, e menos de 5% sobrevivem 5 anos. Os homens são mais suscetíveis a esta doença do que as mulheres. Os fumantes têm um risco 70% maior de desenvolver câncer pancreático do que os não fumantes.

Pâncreas Endócrino

O pâncreas endócrino é composto por agregações esféricas de células, denominadas ilhotas de Langerhans, que estão dispersas entre os ácinos.

Cada ilhota de Langerhans constitui um conglomerado esférico, ricamente vascularizado, com aproximadamente 3.000 células. Cerca de 1 milhão de ilhotas, distribuídas por todo o pâncreas humano, constituem o pâncreas endócrino. A cauda contém um número algo maior de ilhotas do que as regiões restantes. Cada ilhota está circundada por fibras reticulares, que também penetram na ilhota envolvendo a rede de capilares que a permeia (Fig. 18.7; ver Fig. 18.5).

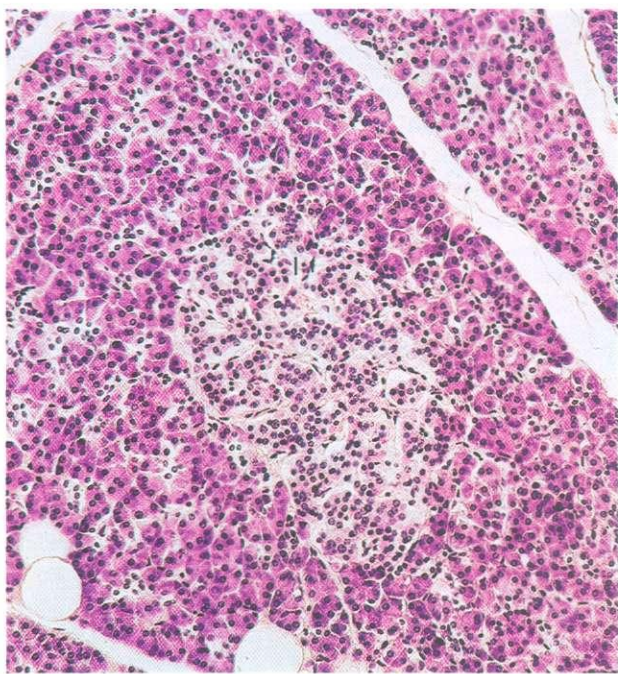


Fig. 18.7 Fotomicrografia de pâncreas humano mostrando ácinos secretores e uma ilhota de Langerhans (I) (132 X).

Células que Constituem as Ilhotas de Langerhans

O parênquima das ilhotas de Langerhans é constituído por cinco tipos celulares: células beta (β), células alfa (α), células delta (δ), células PP e células G. Estas células não podem ser identificadas nas colorações histológicas de rotina, mas procedimentos imunocitoquímicos permitem distingui-las. A microscopia eletrônica também mostra características que permitem distinguir as várias células, especialmente o tamanho e densidade eletrônica de seus grânulos (Fig. 18.8). Exceto isto, estas células não apresentam características morfológicas típicas,

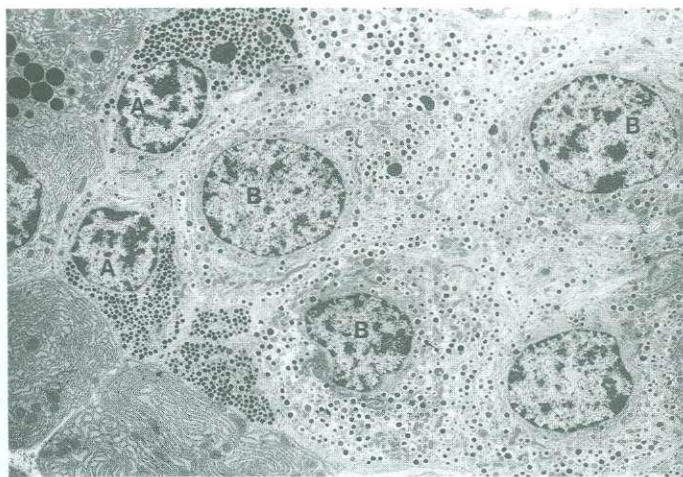


Fig. 18.8 Micrografia eletrônica de células α (A) e células β (B) de ilhota de Langerhans de coelho (5.040 X). (De Jorns A, Grube D: The endocrine pancreas of glucagon-immunized and somatostatin-immunized rabbits. Cell Tissue Res 265:261-273, 1991.)

assemelhando-se às células especializadas na síntese de proteínas. As características típicas, localização e hormônios sintetizados por estas células estão apresentados no Quadro 18.1.

Histofisiologia do Pâncreas Endócrino

As células das ilhotas de Langerhans produzem insulina, glucagon, somatostatina, gastrina e polipeptídeo pancreático.

Os dois hormônios produzidos em maior quantidade pelo pâncreas endócrino — insulina e glucagon — agem, respectivamente, diminuindo e aumentando os níveis de glicose do sangue.

A produção de **insulina** começa com a síntese de uma única cadeia polipeptídica, a **preproinsulina**, no **REG** das **células β** . Este produto inicial é convertido, dentro das cisternas do REG, em **proinsulina** por cisão enzimática de um fragmento de polipeptídeo. Na rede *trans* do Golgi, a proinsulina é empacotada em vesículas cobertas por clatrina, que perdem esta capa de clatrina ao se dirigirem para o plasmalema. Um segmento da molécula de proinsulina perto do centro desta é removido por auto-excisão formando assim a insulina, que é composta por duas cadeias curtas de **polipeptídeos** unidas por ligações dissulfeto. A insulina é liberada no espaço intercelular em resposta a um aumento do nível de glicose do sangue, como ocorre após a ingestão de uma refeição rica em carboidratos.

A insulina liberada liga-se a receptores para insulina da superfície celular de muitas células, especialmente músculo esquelético, fígado e células adiposas. A membrana plasmática destas células também tem proteínas transportadoras de glicose a **glicose-permease (unidades de transporte de glicose)**, que são ativadas para captar glicose diminuindo, desta maneira, o nível de glicose do sangue. É interessante notar que vesículas subplasmalema, ricas em glicose-permease, são acrescentadas à membrana celular durante o estímulo pela insulina e retornam para sua posição intracelular quando o nível de insulina é reduzido.

O **glucagon**, um hormônio **polipeptídico** produzido pelas **células α** , é liberado em resposta a níveis baixos de glicose no sangue. Assim como na produção de insulina, primeiro é produzido um prohormônio, que passa por uma clivagem proteolítica formando o hormônio ativo. O glucagon age principalmente sobre os hepatócitos levando estas células a ativarem enzimas **glicogenolíticas**. Estas enzimas cindem o glicogênio para glicose, que é liberada no sangue, elevando o nível de glicose no sangue. O glucagon também ativa as enzimas hepáticas responsáveis pela **gliconeogênese** (síntese de glicose a partir de fontes que não carboidratos) quando os depósitos intracelulares de glicogênio dos hepatócitos estão depletados.

A **somatostatina**, produzida pelas **células δ** , tem efeitos parácrinos e endócrinos. Os efeitos parácrinos deste hormônio são a inibição da liberação de hormônios endócrinos por células α e células β próximas. Seus efeitos endócrinos são exercidos sobre as células musculares lisas do trato alimentar e da vesícula biliar, reduzindo a motilidade destes órgãos. A somatostatina é liberada em resposta ao aumento do nível da glicose do sangue, assim como de aminoácidos e quilomícrons, que ocorre após uma refeição.

QUADRO 18.1 Células e Hormônios das Ilhotas de Langerhans

CÉLULA	% DO TOTAL	LOCALIZAÇÃO	ULTRA-ESTRUTURA DOS GRÂNULOS	HORMÔNIO E PESO MOLECULAR	FUNÇÃO
Célula β	70%	Dispersas por toda a ilhota (mas concentradas no centro)	300 nm de diâmetro; grânulo com núcleo denso envolvido por um halo elétron-transparente largo	Insulina, 6.000 Da	Diminui o nível de glicose do sangue
Célula α	20%	Periferia da ilhota	250 nm de diâmetro; grânulo com núcleo denso com um halo elétron-transparente estreito	Glucagon, 3.500 Da	Aumenta o nível de glicose do sangue
Célula δ	5%	Dispersas por toda a ilhota	350 nm de diâmetro; grânulo homogêneo elétron-transparente	Somatostatina, 1.640 Da	<i>Parácrina</i> : inibe a liberação de hormônio <i>Endócrina</i> : reduz as contrações dos músculos lisos do trato alimentar e da vesícula biliar
Célula G	1%	Dispersas por toda a ilhota	300 nm de diâmetro	Gastrina, 2.000 Da	Estimula a produção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago
Célula PP (célula F)	1%	Dispersas por toda a ilhota	180 nm de diâmetro	Polipeptídeo pancreático, 4.200 Da	Inibe a secreção exócrina do pâncreas

A **gastrina**, liberada pelas **células G**, estimula a liberação gástrica de HCl, a motilidade gástrica e o esvaziamento e a taxa de divisão celular das células regeneradoras gástricas.

O **polipeptídeo pancreático**, um hormônio produzido pelas **células PP**, inibe a secreção exócrina do pâncreas.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O **diabetes melito** é um distúrbio metabólico hiperglicêmico resultante de (1) falta da produção de insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans, ou (2) receptores para insulina defeituosos das células-alvo. Há duas formas principais de diabetes melito, **tipo 1** e **tipo 2** (Quadro 18.2). A incidência do tipo 2 é cerca de cinco a seis vezes maior que a do tipo 1. Quando não controlados, ambos os tipos podem deixar sequelas debilitantes incluindo perturbações circulatórias, insuficiência renal, gangrena, derrame e infarto do miocárdio. O achado laboratorial mais indicativo de diabetes é o nível elevado de glicose do sangue após jejum noturno.

O **diabete tipo 1** (diabete dependente de insulina; diabete com início na juventude) usualmente afeta pes-

soas com menos de 20 anos de idade. Ele se caracteriza por três sinais cardinais, **polidipsia** (sede constante), **polifagia** (fome descontrolada) e **poliúria** (excesso de urina).

O **diabetes do tipo 2** (diabetes não dependente de insulina) é o *mais comum* e usualmente afeta pessoas com mais de 40 anos de idade.

FÍGADO

O **fígado**, pesando aproximadamente 1.500 g, é a maior glândula do corpo. Ele está situado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, logo abaixo do diafragma. O fígado está subdividido em quatro lobos — direito, esquerdo, quadrado e caudado — dos quais os dois primeiros constituem a quase totalidade (Fig. 18.9A).

De modo semelhante ao pâncreas, o fígado tem funções exócrinas e endócrinas; entretanto, ao contrário do pâncreas, a mesma célula (o **hepatócito**) do fígado é responsável pela produção da sua secreção exócrina, a **bile**, e por seus numerosos produtos endócrinos. Além disso, os hepatócitos convertem substâncias nocivas em materiais não tóxicos, que são secretados na bile.

QUADRO 18.2 Comparação entre o Tipo 1 e o Tipo 2 de Diabetes Melito

TIPO	SINTOMAS COMUNS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PESO DO PACIENTE	COMPOSIÇÃO HEREDITÁRIA	ILHOTAS DE LANGERHANS
Tipo 1 (dependente de insulina)	Diabetes do início do crescimento; diabetes do jovem; diabetes idiopático	Início abrupto dos sintomas; idade menos de 20 anos; nível de insulina do sangue diminuído; cetoacidose é comum; presentes anticorpos contra células β ; doença possivelmente auto-imune; responde à insulina; polifagia, polidipsia, poliúria	Normal (ou perda de peso a despeito do aumento da ingestão de alimentos)	Cerca de 50% de concordância em gêmeos idênticos; fatores ambientais não são importantes para o desenvolvimento da doença	Diminuição do tamanho e do número de células β ; ilhotas atrofiadas e fibrosadas
Tipo 2 (não dependente de insulina)	Diabetes do adulto; diabetes resistente à cetose	Início após os 40 anos; leve diminuição do nível de insulina do sangue; cetoacidose rara; ausência de anticorpos contra células β ; liberação de insulina prejudicada; resistente à insulina; diminuição do número de receptores para insulina; sinalização pós-receptor deficiente	80% dos indivíduos afetados são obesos	Concordância de cerca de 90%-100% em gêmeos idênticos	Alguma diminuição do número de células β ; amilina presente no tecido que envolve as células (3)

Estrutura Gera! do Fígado e Irrigação Sanguínea

O aspecto inferior, côncavo, do fígado contém a porta hepatis, através da qual a veia porta e a artéria hepática trazem sangue para o fígado e através da qual os dutos biliares drenam a bile do fígado.

Exceto na área nua, o fígado está totalmente envolvido pelo peritônio, que forma um epitélio pavimentoso simples cobrindo a **cápsula** de tecido conjuntivo denso não modelado (**cápsula de Glisson**) desta glândula. A cápsula de Glisson está ligada de modo frouxo a toda a circunferência do fígado exceto na porta hepatis, onde ela penetra no fígado formando um conduto para os vasos sanguíneos e linfáticos e para os dutos biliares. O fígado é incomum, pois seus elementos de tecido conjuntivo são escassos; portanto, o grosso do fígado é composto por células parenquimatosas uniformes, os **hepatócitos**.

O aspecto superior do fígado é convexo, enquanto sua região inferior apresenta uma endentação, semelhante a um hilo, a **porta hepatis**. O fígado tem irriga  o sanguínea dupla, pois recebe sangue oxigenado da **artéria hepática esquerda** e da **artéria hepática direita** (25%), e sangue rico em nutrientes através da **veia porta** (75%). Estes vasos penetram no fígado

através da porta hepatis. O sangue sai do fígado pelo aspecto posterior do órgão através das **veias hepáticas**, que desembocam na veia cava inferior. A bile também deixa o fígado pela porta hepatis e é levada para a **vesícula biliar**, onde é concentrada e armazenada.

Como o fígado ocupa uma posição central no metabolismo, todos os nutrientes (com exceção dos quilomícrons) absorvidos pelo trato alimentar são transportados diretamente para o fígado através da veia porta. Além disso, sangue rico em ferro, proveniente do baço, é dirigido, através da veia porta, para o fígado onde é processado. Grande parte do material nutritivo que chega ao fígado é convertido pelos **hepatócitos** em produtos armazenados, tais como o glicogênio, que é liberado como glicose quando necessário para o corpo.

Os hepatócitos estão dispostos em lóbulos **hexagonais** (**lóbulos clássicos**) com cerca de 2 mm de comprimento e 700 μm de diâmetro. Estes lóbulos estão claramente demarcados por delgados elementos de tecido conjuntivo em animais como o porco e camelo. Entretanto, no ser humano, por causa da escassez de tecido conjuntivo e da disposição muito próxima dos lóbulos, somente    possível ter uma idéia aproximada dos limites dos lóbulos clássicos.

Nos locais em que três lóbulos clássicos entram em contato uns COM os outros, os elementos de tecido conjuntivo são mais

abundantes e estas regiões são denominadas **espaços porta (triádes)**. Os espaços porta contêm ramos pequenos da artéria hepática, tributários relativamente grandes da veia porta, dutos biliares interlobulares (reconhecíveis por seu epitélio cubóide simples) e vasos linfáticos. Estes vasos e dutos acompanham o eixo longitudinal de cada lóbulo (Fig. 18.9B).

Os espaços porta estão separados do parênquima hepático pela **placa limitante**, um manguito de hepatócitos modificados. Um espaço estreito, o **espaço de Möll**, separa a placa limitante do tecido conjuntivo do espaço porta.

Apesar de que seria de se esperar seis espaços porta em torno de cada lóbulo clássico, geralmente somente estão presentes **três** espaços porta distribuídos de modo uniforme em um

corte tomado ao acaso. Ao longo de toda a extensão de cada vaso dentro do espaço porta, saem ramos delicados, denominados **arteríolas distribuidoras**; como braços abertos, estas se dirigem para sua contraparte nos espaços porta vizinhos. Vasos menores, denominados **arteríolas de entrada**, saem das arteríolas distribuidoras (ou do vaso que as precede). Além disso, os dutos biliares interlobulares são **vascularizados pelo plexo capilar peribiliar**. As vênulas também são de dois tamanhos: as **veias distribuidoras**, maiores, e as **vênulas de entrada**, menores.

O eixo longitudinal de cada lóbulo clássico é ocupado pela **veia central**, ramo inicial da veia hepática. Hepatócitos irradiam-se, como raios de uma roda, formando placas fenestra-

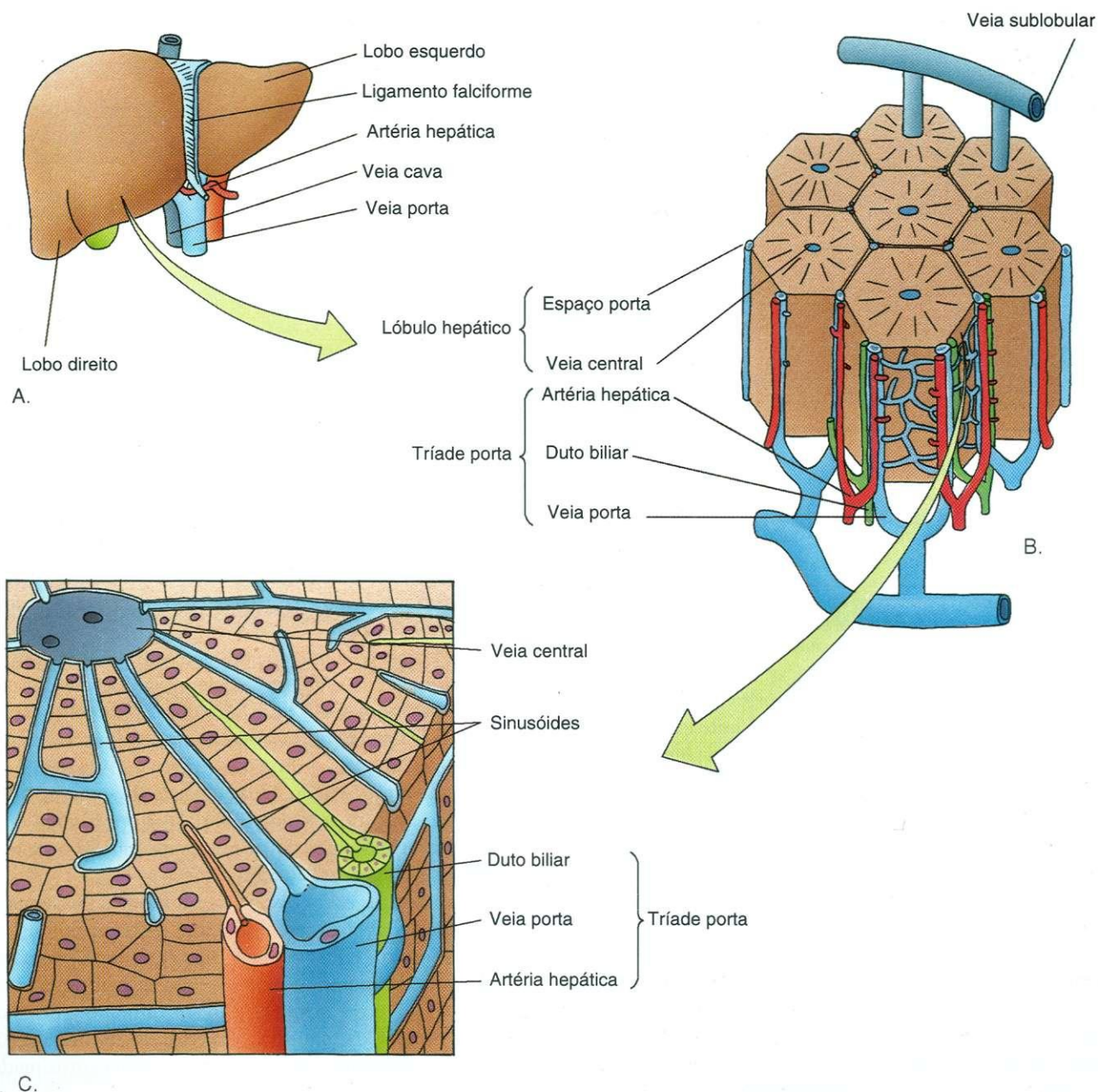


Fig. 18.9 Desenho esquemático do fígado. A, Anatomia macroscópica do fígado. B, Lóbulos hepáticos mostrando os espaços porta e a veia central. C, Parte do lóbulo hepático mostrando o espaço porta, placas de hepatócitos, sinusóides e canálculos biliares.



Fig. 18.10 Fotomicrografia de fígado de cão mostrando a veia central (CV), placas de hepatócitos e sinusóides (270 X).

das anastomosantes de células do fígado. Estas placas estão separadas umas das outras por grandes espaços vasculares denominados **sinusóides hepáticos** (Fig. 18.10; ver Fig. 18.9C). As **arteríolas de entrada**, as **vênulas de entrada** e ramos do **plexo capilar peribiliar** perfuram a placa limitante (constituída por hepatócitos modificados) unindo-se aos sinusóides hepáticos (ver Fig. 18.10). Quando o sangue chega aos sinusóides, seu fluxo diminui consideravelmente e ele é filtrado lentamente e dirige-se para a veia central.

Como só há uma veia central em cada lóbulo, ela recebe sangue de todos os sinusóides deste lóbulo e seu diâmetro diminui ao avançar por esta estrutura. Quando a veia central sai do lóbulo, ela termina na **veia sublobular**. Numerosas veias centrais desembocam em uma única veia sublobular; as veias sublobulares unem-se formando as **veias coletoras**, que, por sua vez, formam as veias **hepáticas**, direita e esquerda.

Três Conceitos de Lóbulo Hepático

Os três tipos de lóbulo hepático são o lóbulo clássico, lóbulo porta e ácino hepático (ácino de Rappaport).

Há três conceitos de lóbulo hepático (Fig. 18.11). O **lóbulo hepático clássico** foi o primeiro a ser definido **histologicamente** porque a disposição do tecido conjuntivo do fígado de porco permite uma racionalização óbvia. Neste conceito, o sangue flui da periferia para a veia central situada no *centro do lóbulo*. A bile, produzida pelas células do fígado, penetra nos pequenos espaços intercelulares, os **canalículos biliares**, situados entre os hepatócitos, e flui para a *periferia do lóbulo* dirigindo-se para os dutos biliares interlobulares do espaço porta.

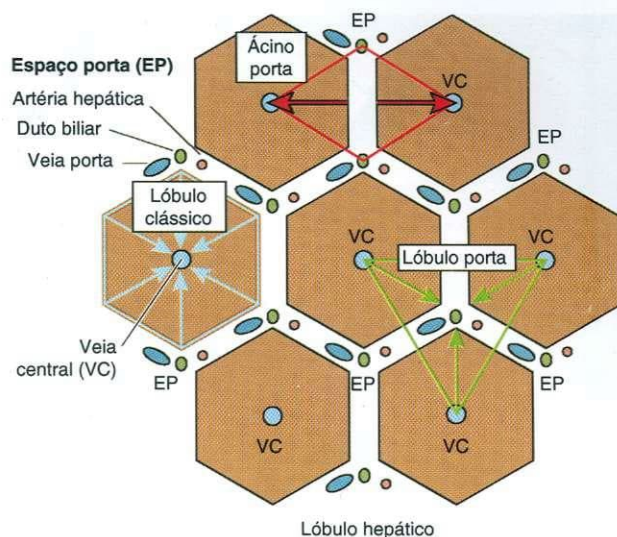


Fig. 18.11 Desenho esquemático dos três tipos de lóbulos do fígado: clássico, porta e ácino hepático.

O conceito de uma secreção exócrina fluindo para a periferia de um lóbulo não é consistente com a situação dos ácinos da maioria das glândulas, nas quais a secreção vai para uma luz no centro do ácino. Por isso, os **histologistas** sugeriram que todos os hepatócitos, que lançam sua bile em um duto biliar interlobular determinado, constituem um lóbulo, denominado **lóbulo porta**. Em cortes histológicos, o lóbulo porta é definido como a região triangular cujo centro está situado no espaço porta e cuja periferia é delimitada por linhas retas imaginárias unindo as três veias centrais, que formam os três ápices do triângulo.

Um terceiro conceito de lóbulo hepático baseia-se no fluxo de sangue da arteríola distribuidora e, conseqüentemente, sobre a ordem na qual os hepatócitos degeneram após uma agressão tóxica ou por **hipóxia**. Este lóbulo, ovóide, ou com forma de diamante, é denominado **ácino hepático (ácino de Rappaport)**. Ele é considerado como tendo três regiões concêntricas, mal definidas, de parênquima hepático circundando um artéria distribuidora situada no centro. A camada mais externa, a zona 3, estende-se até a veia central e, de todas é a zona mais pobre em oxigênio. A região restante está dividida em duas zonas (1 e 2); a zona 1 é a mais rica em oxigênio.

Sinusóides Hepáticos e Placas de Hepatócitos

Placas de células hepáticas delimitam espaços vasculares entre elas, espaços estes forrados por células de revestimento sinusoidal; estes espaços vasculares são denominados sinusóides hepáticos.

As **placas de hepatócitos**, que se anastomosam e não possuem mais que duas células de espessura, se irradiam da veia central em direção da periferia do lóbulo clássico (ver Fig. 18.9C). Os espaços entre as placas de hepatócitos estão ocupados pelos sinusóides hepáticos, e cujo revestimento endotelial, composto pelas **células de revestimento sinusoidal**, impede o sangue que flui por estes vasos dilatados de entrar em contato com os hepatócitos. Com frequência, as células de

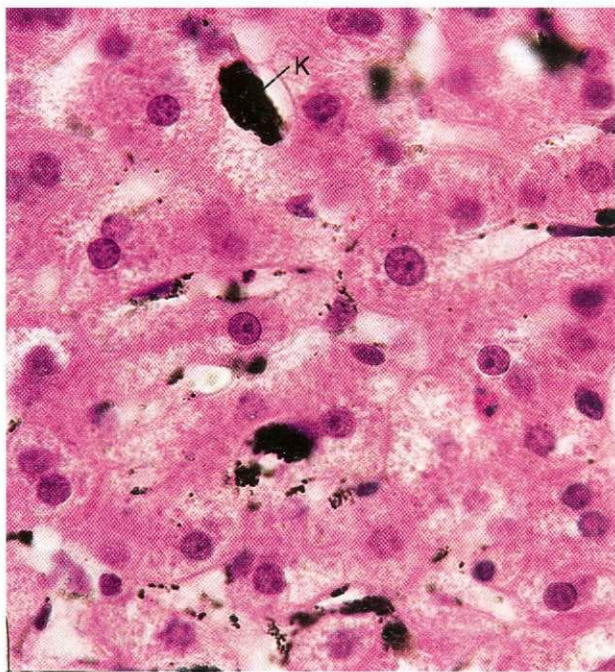


Fig. 18.12 Fotomicrografia de fígado de cão mostrando as placas de hepatócitos, sinusóides e células de Kupffer contendo tinta nanquim (K) (540 X).

revestimento endotelial também têm fenestras, presentes em grupos, denominadas **placas em peneira**. Desta maneira, partículas com menos de 0,5 μm de diâmetro podem deixar a luz do sinusóide com relativa facilidade.

Macrófagos residentes, denominados **células de Kupffer**, estão associados às células de revestimento endotelial dos sinusóides (Figs. 18.12 e 18.13). Com frequência, fagossomos das células de Kupffer contêm partículas e restos celulares endocitados, especialmente eritrócitos, que se tornaram inativos, e são destruídos por estas células. A microscopia eletrônica das células de Kupffer mostra numerosos prolongamentos, semelhantes a filopódios, mitocôndrios, algum REG, um pequeno aparelho de Golgi e abundantes lisossomos e endossomos tardios. Como estas células não estabelecem junções intercelulares com as células vizinhas, foi sugerido que elas podem ser fagócitos migratórios.

Espaço Perissinusoidal de Disse

O estreito espaço existente entre a placa de hepatócitos e as células de revestimento dos sinusóides é denominado **espaço perissinusoidal de Disse**.

As células de revestimento dos sinusóides estão separadas dos hepatócitos pelo estreito **espaço perissinusoidal (espaço de Disse)**, e o plasma que passa pelos sinusóides tem livre acesso a este espaço (Fig. 18.14; ver Fig. 18.13). Microvilosidades dos hepatócitos ocupam grande parte do espaço de Disse; a extensa área da superfície destas microvilosidades facilita a troca de material entre o sangue e os hepatócitos. Estes não entram em contato direto com o sangue; em vez disso, o espaço de Disse age como um compartimento intermediário entre eles.

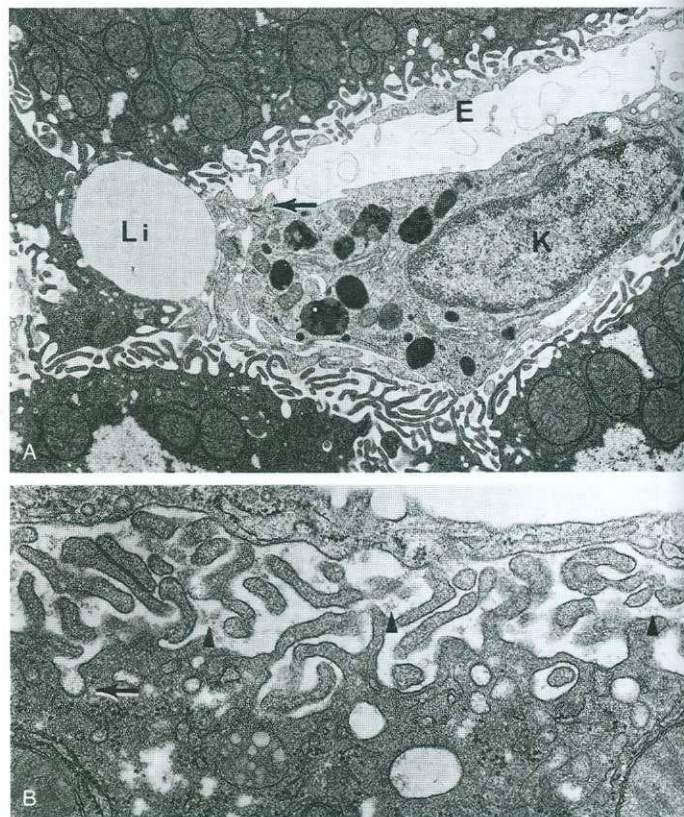


Fig. 18.13 Micrografia eletrônica de fígado de musaranho. A, Observar o sinusóide com célula de revestimento sinusoidal (E), célula de Kupffer (K) e uma pequena região de uma célula de Ito contendo uma gotícula de lipídio (Li) (8.885 X). B, Um aumento maior do hepatócito mostra numerosas microvilosidades (*cabecinhas de seta*) se projetando no espaço de Disse (29.670 X). A seta indica o processo de pinocitose. (De Matsumoto E, Hirose K: Some observations on the structure of *Suncus* liver with special reference to the vitamin A-storing cell. Am J Anat 167:193-204, 1983. Copyright © 1983. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Apesar de o espaço perissinusoidal conter fibras de colágeno tipo III (fibras reticulares), que dão sustentação aos sinusóides, a lâmina basal está ausente. Ocasionalmente, fibras nervosas amielínicas e **células armazenadoras de gordura**, estreladas, (também denominadas **células de Ito**, ou **células estreladas**) foram observadas neste espaço (ver Fig. 18.13). Acredita-se que as células de Ito armazenam vitamina A. Além disso, **células de fossetas**, que possuem pseudópodos curtos e grânulos citoplasmáticos, foram observadas no espaço perissinusoidal de camundongo e rato. Presume-se que estas células, que se acredita serem células NK (*natural killer*), também estejam presentes no fígado humano.

Dutos Hepáticos

O sistema de dutos hepáticos é constituído por **colangiolo**s, canais de Hering e dutos biliares, que vão para dutos biliares cada vez maiores culminando nos dutos hepáticos direito e esquerdo.

Os canálculos biliares se anastomosam uns com os outros formando túneis labirínticos entre os hepatócitos. Quando es-

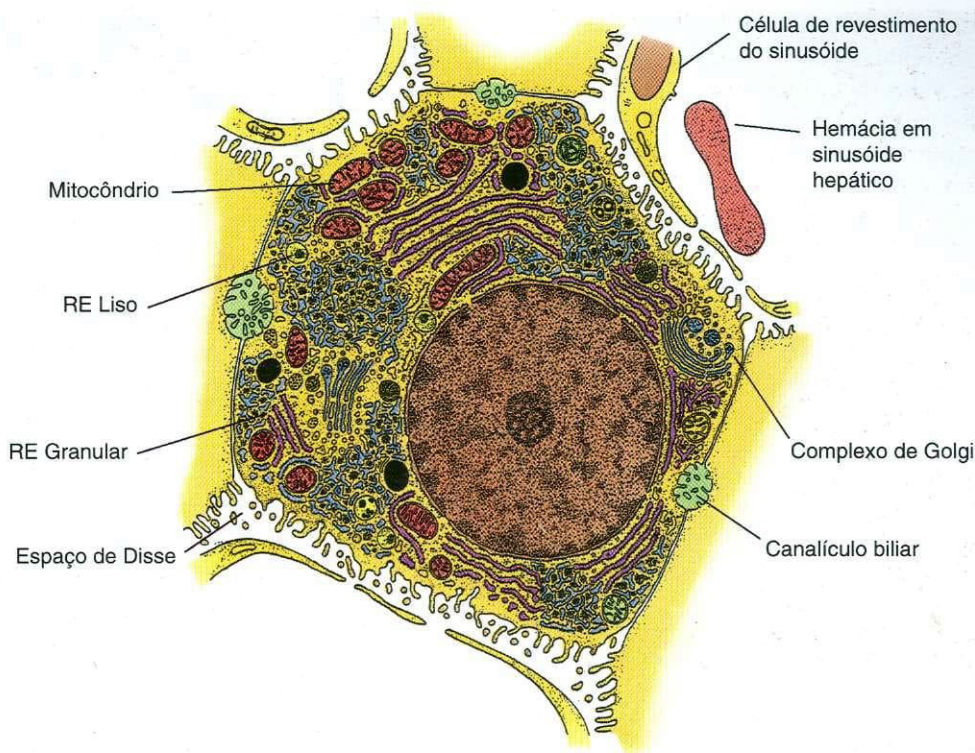


Fig. 18.14 Desenho esquemático de um hepatócito indicando seus domínios sinusoidal e lateral. RE, retículo endoplasmático. (De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

tes canalículos biliares chegam à periferia dos lóbulos clássicos, eles se fundem com os **colangiólos**, túbulos curtos compostos por uma combinação de hepatócitos, células cubóides baixas e células ovais ocasionais. A bile dos colangiólos vai para os **canais de Hering**, delgados ramos dos **ductos biliares interlobulares**, que se irradiam paralelamente às arteríolas de entrada e vênulas de entrada. Os ductos biliares interlobulares se fundem formando condutos cada vez maiores, que acabam por unir-se formando o **duto hepático direito** e o **duto hepático esquerdo**. O sistema extra-hepático de ductos biliares é descrito adiante. A maioria das células dos canais de Hering é composta por **células cubóides** baixas, mas dispersas entre elas estão algumas **células ovóides** capazes de proliferar. A prole das células ovóides pode dar origem a células cubóides do sistema de ductos biliares, assim como aos hepatócitos.

As células epiteliais cubóides dos colangiólos, canais de Hering e ductos biliares interlobulares secretam um fluido rico em bicarbonato semelhante ao produzido pelo sistema de ductos do pâncreas. A formação e a liberação deste tampão alcalino são controladas pelo hormônio secretina, produzido pelas células do sistema neuroendócrino difuso (DNES) do duodeno. Este fluido, juntamente com o fluido vindo do pâncreas, age neutralizando o quimo ácido que chega ao duodeno.

Hepatócitos

Os hepatócitos são células poligonais, com aproximadamente 20 a 30 μm de diâmetro, que estão bem próximas umas das outras formando placas anastomosantes de células, com

uma ou duas células de espessura. Estas células apresentam variações em suas propriedades estruturais, histoquímicas e bioquímicas, dependendo de sua localização nos lóbulos hepáticos.

Domínios do Plasmalema dos Hepatócitos

Nas membranas plasmáticas dos hepatócitos são descritos dois domínios, lateral e sinusoidal.

Os hepatócitos estão dispostos de tal modo que cada célula não somente entra em contato com outros hepatócitos, mas também margeia um espaço de Disse. Portanto, o plasmalema dos hepatócitos tem **domínios laterais** e **domínios sinusoidais**.

Domínios Laterais

Os domínios laterais são responsáveis pela formação dos canalículos biliares.

Os **domínios laterais** da membrana celular dos hepatócitos formam espaços intercelulares elaborados, labirínticos, com 1 a 2 μm de diâmetro, denominados canalículos biliares, que são canais que conduzem a bile entre os hepatócitos para a periferia dos lóbulos clássicos (ver Fig. 18.9C). O vazamento de bile dos canalículos é impedido pela formação de **zônulas** de oclusão entre células hepáticas contíguas de modo a isolar estes condutos do restante do espaço extracelular.

Microvilosidades curtas e obtusas dos hepatócitos se projetam nos canálculos biliares aumentando, desta maneira, a área da superfície pelas quais a bile pode ser **secretada** (ver Fig. 18.14). Os eixos centrais de actina destas microvilosidades se misturam **com** a rede espessada de actina e de filamentos intermediários reforçando a região do plasmalema do hepatócito que participa da formação dos canálculos biliares.

As membranas celulares que formam as paredes dos canálculos biliares possuem altos níveis de atividade de **$\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase** e da enzima **adenilato ciclase**. Os domínios laterais também possuem junções comunicantes através das quais os hepatócitos podem comunicar-se entre si.

Domínios Sinusoidais

Os domínios sinusoidais formam microvilosidades que se projetam para o espaço perissinusoidal de Disse.

Os **domínios sinusoidais** das membranas plasmáticas dos hepatócitos também apresentam microvilosidades, as quais se projetam para o espaço de Disse (ver Figs. 18.13 e 18.14). Já foi calculado que essas microvilosidades aumentam a área de superfície do domínio sinusoidal em um fator de 6, facilitando a troca de material entre o hepatócito e o plasma no espaço perissinusoidal. Esta membrana celular é rica em receptores de manose-6-fosfato, **$\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase** e adenilato ciclase porque é nela que as secreções endócrinas do hepatócito são liberadas e penetram no sangue sinusoidal. O material levado pela corrente **sanguínea** é transportado para o citoplasma do hepatócito.

Organelas e Inclusões dos Hepatócitos

Os hepatócitos são células grandes e ricas em organelas, que fazem a bile (secreção exócrina), bem como numerosos tipos de secreção endócrina. Além disso, estas células conseguem desempenhar uma ampla gama de funções metabólicas.

Os **hepatócitos** constituem quase 75% do peso do fígado e produzem a **bile primária**, que, modificada pelas células que revestem os dutos biliares e a vesícula biliar, torna-se a **bile**. Aproximadamente 75% dos hepatócitos possuem um único núcleo e os restantes possuem dois núcleos. Estes núcleos variam de tamanho, sendo que os menores (50% dos núcleos) são diplóides, enquanto os maiores são poliplóides e os maiores de todos chegam a 64N.

Os hepatócitos sintetizam ativamente proteínas para seu próprio uso assim como para exportação. Portanto, eles possuem abundância de ribossomos livres, R E G e aparelho de Golgi (Figs. 18.15 e 18.16). Cada célula possui vários conjuntos de aparelhos de Golgi, situados preferencialmente na vizinhança dos canálculos biliares.

Por causa da grande necessidade de energia, cada hepatócito pode conter até 2.000 mitocôndrios. As células perto da veia central (zona 3 do ácino hepático) possuem quase o dobro de mitocôndrios, embora estes sejam consideravelmente menores do que os hepatócitos da área peri-porta

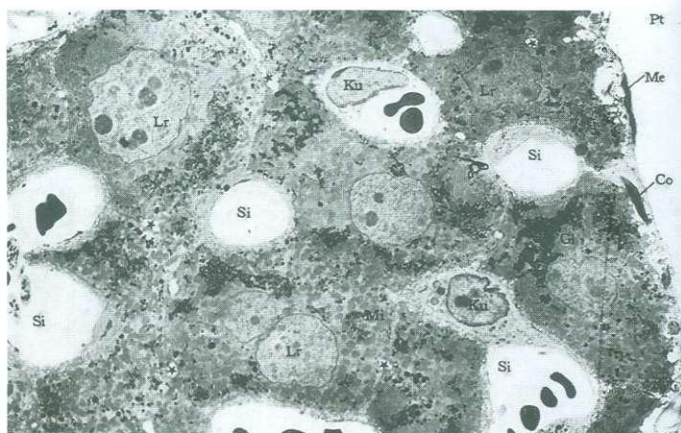


Fig. 18.15 Micrografia eletrônica em pequeno aumento de fígado de camundongo (2.535 X). A maior parte da superfície do fígado está coberta pelo peritônio (Me), que reveste a cápsula de colágeno (Co) do fígado. Observar os sinusóides (Si), células de Kupffer (Ku) e depósitos de glicogênio (Gl) no citoplasma do hepatócito (Lr). Os canálculos biliares estão indicados por asteriscos (*). (De Rhodin JAG: An Atlas of Ultrastructure. Philadelphia, WB Saunders, 1963.)

(zona 1 do ácino hepático). As células do fígado também possuem um rico complemento de endossomos, lisossomos e peroxissomos.

O complemento de retículo endoplasmático liso (REL) dos hepatócitos varia não somente com a região, mas também **com** a função. As células da zona 3 do ácino hepático são muito mais ricas em R E G do que as da área peri-porta. Além disso, a presença de algumas drogas ou toxinas no sangue induz um aumento do conteúdo de R E L das células **hepáticas**, pois a desintoxicação ocorre dentro das cisternas desta organela.

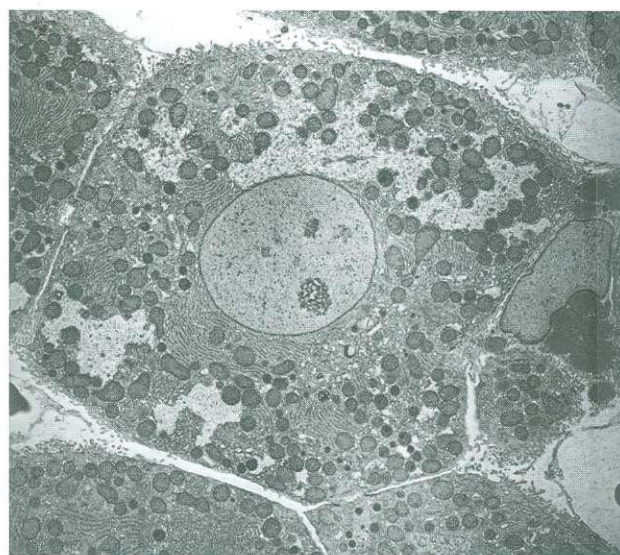


Fig. 18.16 Micrografia eletrônica de hepatócito de rato (2.500 X). (De Tandler B, Krahenbuhl S, Brass EP: Unusual mitochondria in the hepatocytes of rats treated with vitamin B₁₂ analogue. Anat Rec 231:1-6, 1991. Copyright © 1991. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Pessoas que consumiram substâncias **hepatotóxicas**, como por exemplo o álcool, apresentam um aumento do número de depósitos de lipídios nos hepatócitos da zona 3. Além disso, as pessoas que tomam **barbitúricos** apresentam um aumento da quantidade de R E L das células hepáticas da zona 3.

Os alcoólatras e as pessoas que apresentam obstrução do trato biliar ou envenenamento crônico, têm o risco de desenvolver **cirrose**, uma doença caracterizada por fibrose, degeneração dos hepatócitos e desintegração da organização normal do fígado.

Os hepatócitos contêm quantidades variáveis de inclusões sob a forma de gotículas de **lipídio** (Fig. 18.17). Estas gotículas de lipídio são principalmente **lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, very-low-density-lipoproteína)** são particularmente proeminentes após a ingestão de uma refeição gordurosa.

Depósitos de **glicogênio** estão presentes como acúmulos de grânulos elétron-densos com 20 a 30 nm de tamanho, denominados **partículas β** , e localizados na vizinhança do R E L. A distribuição de glicogênio varia com a localização do hepatócito. As células do fígado nas proximidades do espaço porta (zona 1 do ácino hepático) apresentam grandes **grupos** de partículas (3 envolvidas por R E L, enquanto os hepatócitos pericentro (zona 3 do ácino hepático) apresentam depósitos difusos de glicogênio (ver Fig. 18.17). O número destas partículas varia com a dieta do indivíduo. Eles são abundantes após a alimentação e em menor número após jejum.

Histofisiologia do Fígado

O fígado desempenha funções exócrinas e endócrinas, assim como a função de proteção desintoxicando toxinas e eliminando hemácias não funcionantes.

O fígado pode exercer até 100 funções diferentes, a maioria das quais é exercida pelos **hepatócitos**. Cada uma destas células do fígado produz não somente uma secreção exócrina, a bile, mas também várias secreções **endócrinas**. Os hepatócitos **metabolizam** os produtos finais provenientes da absorção do canal alimentar, os armazenam como inclusões e os liberam em resposta a sinais hormonais e nervosos. As células do fígado também desintoxicam drogas e toxinas (protegendo o corpo contra seus efeitos deletérios) e transferem IgA secretora do espaço de Disse para a bile. Além disso, as células de Kupffer fagocitam partículas estranhas presentes no sangue e hemácias não funcionantes.

Produção de Bile

A bile, um fluido produzido pelo fígado, é composta por água, sais biliares, fosfolipídios, colesterol, pigmentos biliares e IgA.

O fígado produz aproximadamente 600 a 1.200 ml de **bile**/dia. Este fluido, constituído principalmente por água, contém

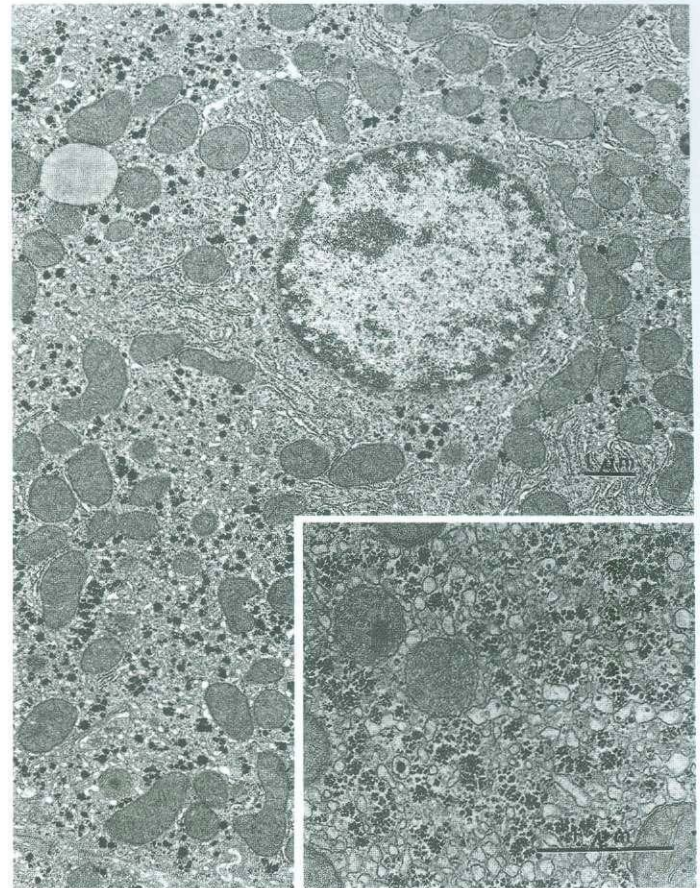


Fig. 18.17 Micrografia eletrônica de glicogênio e de depósitos de lipídio no hepatócito **pericêntrico** de rato. O destaque mostra um maior aumento. (De Cardell RR, Cardell EL: Heterogeneity of glycogen distribution in hepatocytes. J Electron Microsc Techn 14:126-139, 1987. Copyright © 1987. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

sais biliares (**ácidos biliares**), glicuronato de **bilirrubina** (pigmento biliar), **fosfolipídios**, **lecitina**, **colesterol**, eletrólitos **plasmáticos**, (especialmente sódio e bicarbonato) e IgA. Ele absorve gordura, elimina aproximadamente 80% do colesterol sintetizado pelo fígado e excreta produtos do catabolismo transportados pelo sangue, como a bilirrubina.

Os **sais biliares** constituem quase metade dos componentes orgânicos da bile. A maioria dos sais biliares é absorvida pelo intestino delgado, dirige-se ao fígado pela veia porta, é endocitada pelos hepatócitos, transportada para os canalículos biliares e, subsequentemente, lançada de novo no duodeno (**recirculação enterepática dos sais biliares**). O restante dos sais biliares é conjugado, no R E G dos hepatócitos, como o ácido **cólico**, um subproduto do metabolismo do colesterol, para a produção de taurina (ácido **tauricólico**) ou glicina (ácido **glicocólico**).

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como os sais biliares são moléculas **anfifílicas**, suas regiões **hidrófilas** são solúveis em meio aquoso, e suas regiões **hidrófobas (lipofílicas)** envolvem gotículas de lipídio.

Por isso, na luz do intestino os sais biliares emulsionam gorduras e facilitam sua digestão. A ausência de sais biliares impede a digestão e a absorção das gorduras o que resulta em **fezes gordurosas**.

A **bilirrubina**, um pigmento verde-amarelado, insolúvel em água, é o produto tóxico da degradação da hemoglobina. Quando hemácias não funcionantes são destruídas por macrófagos do baço e pelas células de Kupffer do fígado, a bilirrubina é liberada no sangue e se liga à albumina plasmática. Sob esta forma, denominada **bilirrubina livre**, ela é endocitada pelos hepatócitos. A enzima **glucuroniltransferase**, localizada no REL do hepatócito, catalisa a conjugação da bilirrubina com o glicuronídeo levando à formação do **glicuronídeo de bilirrubina (bilirrubina conjugada)**, hidrossolúvel. Uma parte do glicuronídeo de bilirrubina é liberada no sangue, mas a maior parte é excretada pelos canalículos biliares e levada para o canal alimentar e eliminada com as fezes (Fig. 18.18).

Metabolismo dos Lipídios

Os hepatócitos retiram quilomícrons do espaço de Disse e os degradam para ácidos graxos e glicerol.

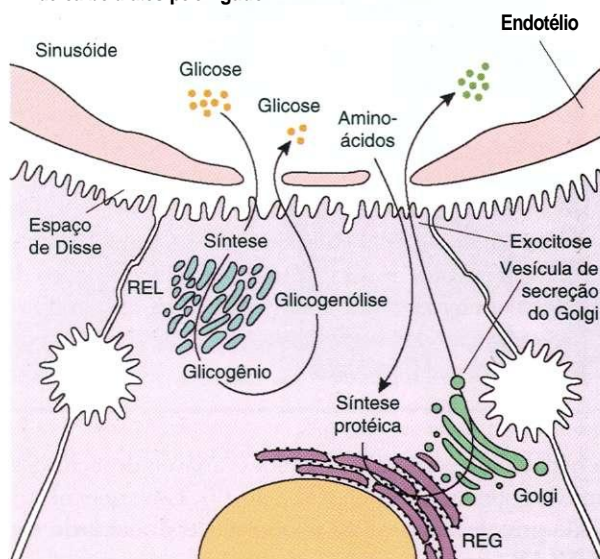
Os quilomícrons, liberados pelas células de absorção superficiais do intestino delgado, vão para o sistema linfático e

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A cor amarelada da pele, o sinal característico da **icterícia**, resulta de níveis excessivamente altos de bilirrubina, livre ou conjugada (que são verde-amareladas), no sangue. Os dois tipos primários de icterícia têm causas distintas. Uma diminuição da conjugação da bilirrubina, quer por mau funcionamento dos hepatócitos (como na hepatite) ou, mais comumente, pela obstrução dos dutos biliares, causa a **icterícia obstrutiva**. O aumento da hemólise de hemácias produzindo tanta bilirrubina livre quanto os hepatócitos, que, apesar de não estarem lesados, não conseguem eliminar a bilirrubina com suficiente rapidez, causa a **icterícia hemolítica**.

chegam ao fígado através dos ramos da artéria hepática. Dentro dos hepatócitos, eles são degradados em ácidos graxos e glicerol. A seguir, os ácidos graxos são desnaturados e usados na síntese de fosfolipídios e colesterol, ou são degradados para acetil coenzima A. Duas moléculas de acetil coenzima A se combinam formando ácido **acetoacético**. Grande parte do ácido acetoacético é convertida no ácido β -hidroxibutírico e parte em acetona. Estes três compostos são denominados **corpos cetônicos**. Fosfolipídios, colesterol e corpos cetônicos são armazenados nos hepatócitos até sua liberação no espaço de Disse. Além disso, o fígado produz **lipoproteínas de densida-**

A Síntese protéica e armazenamento de carboidratos pelo fígado



B Secreção de ácidos biliares e bilirrubina

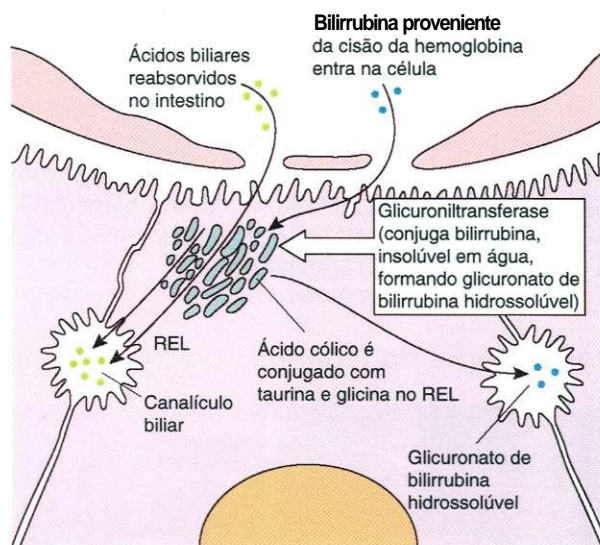


Fig. 18.18 Desenho esquemático da função do hepatócito. A, Síntese protéica e armazenamento de carboidrato. B, Secreção de ácidos biliares e de bilirrubina.

de muito baixa, que também são liberadas no espaço de Disse como gotículas com 30 a 100 nm de diâmetro.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **cetose** ocorre quando a concentração de corpos cetônicos do sangue torna-se demasiadamente alta (como em pessoas com diabetes ou inanição). Ela é reconhecível pelo hálito típico de acetona das pessoas afetadas. Quando não tratada, a cetose leva à diminuição do pH do sangue (**acidose**), podendo levar à morte.

Metabolismo dos Carboidratos e das Proteínas

Outras responsabilidades do fígado incluem a manutenção do nível normal de glicose do sangue, a desaminação de aminoácidos e a síntese de muitas proteínas do sangue.

O fígado mantém o nível normal de glicose do sangue transportando glicose do sangue para os hepatócitos e a armazenando sob a forma de glicogênio. Quando o nível de glicose do sangue cai abaixo do normal, os hepatócitos hidrolisam glicogênio (**glicogenólise**) para glicose e a transportam das células para o espaço de Disse (ver Fig. 18.18). Os hepatócitos também podem sintetizar glicose de outros açúcares (como frutose e galactose), ou de não carboidratos (como aminoácidos), um processo denominado **gliconeogênese**.

Uma das funções mais essenciais do fígado é a eliminação de amônia do sangue convertendo-a em **uréia**. Há duas fontes principais de amônia do corpo, a desaminação de aminoácidos pelos hepatócitos e a síntese de amônia por ação de bactérias do canal alimentar.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O excesso de amônia do sangue, indicando deficiência da função hepática ou uma redução drástica do fluxo sanguíneo para o fígado, pode levar a um **coma hepático**, uma condição incompatível com a vida.

Aproximadamente 90% das proteínas do sangue são produzidas pelo fígado (ver Fig. 18.18). Estes produtos incluem (1) fatores necessários para a coagulação (como fibrinogênio, fator III, globulina celeradora e protrombina), (2) proteínas necessárias para as reações do complemento, (3) proteínas que funcionam no transporte de metabólitos, e (4) albuminas. Todas as globulinas, com exceção da gama (γ) globulina, também são sintetizadas pelo fígado. Os hepatócitos também podem sintetizar todos os aminoácidos essenciais necessários para o corpo.

Armazenamento de Vitaminas

A vitamina A é armazenada em maior quantidade no fígado, mas as vitaminas D e B₁₂ também estão presentes em quantidades substanciais. O fígado contém reservas de vitaminas suficientes para impedir uma deficiência de vitamina A durante cerca de 10 meses, de vitamina D por cerca de 4 meses e de vitamina B₁₂ por mais de 12 meses.

Degradação de Hormônios e Desintoxicação de Drogas e Toxinas

O fígado **endocita** e degrada hormônios de glândulas endócrinas. Os hormônios endocitados ou são transportados para os canalículos biliares em sua forma nativa para serem digeridos na luz do canal alimentar, ou lançados em endossomos tardios onde são degradados por enzimas lisossômicas.

Drogas, como os **barbitúricos** e antibióticos, e toxinas são **inativadas** por **oxidases microsômicas de função mista** dos hepatócitos. Estas drogas e as toxinas são, em geral, **inativadas** nas cis-

ternas do REL por **metilação**, **conjugação** ou **oxidação**. Ocasionalmente, a desintoxicação ocorre em peroxissomos em vez do REL.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O uso continuado por longo prazo de algumas drogas, como os barbitúricos, diminui sua eficácia, necessitando a prescrição de doses maiores. Esta **tolerância** à droga é causada pela hipertrofia do complemento de REL dos hepatócitos e por um aumento concomitante das oxidases de função mista. Os aumentos do tamanho das organelas e da concentração das enzimas são **induzidos** pelo barbitúrico, que é desintoxicado através da **desmetilação oxidativa**. Além disso, estes hepatócitos tornam-se, simultaneamente, mais eficientes na desintoxicação de outras drogas e toxinas.

Função Imunológica

Os hepatócitos formam complexos de IgA com componentes secretores e liberam a IgA secretora nos canalículos biliares.

A maior parte dos anticorpos IgA formados pelos plasmócitos na mucosa do canal alimentar vai para o sistema circulatório e é transportada para o fígado. Os hepatócitos formam um complexo da IgA com o componente secretor e liberam este complexo na bile, que é lançada na luz do duodeno. Portanto, grande parte da IgA da luz chega ao intestino pelo duto biliar comum, acompanhando a bile. As células absorptivas superficiais transportam o restante do IgA da mucosa para a luz do intestino.

As **células de Kupffer**, originárias de monócitos precursores, têm receptores Fc assim como receptores para o complemento e, portanto, são capazes de **fagocitar** partículas estranhas. É grande a importância destas células porque o sangue da veia porta contém um número considerável de microorganismos vindos da luz do canal alimentar. Estas bactérias são opsonizadas na luz e na mucosa do intestino, ou no sangue. As células de Kupffer reconhecem e endocitam pelo menos 99% destes microorganismos. As células de Kupffer também retiram do sangue restos celulares e hemácias que não mais funcionam.

Regeneração do Fígado

O fígado tem grande capacidade de regeneração após injúria hepatotóxica, ou até mesmo após a excisão de três quartos do órgão.

Os hepatócitos são células de vida longa vivendo aproximadamente 150 dias; portanto, é rara a presença de figuras mitóticas. Entretanto, quando drogas **hepatotóxicas** são administradas, ou uma parte do fígado é removida, os hepatócitos proliferam e o fígado regenera sua arquitetura normal e seu tamanho anterior.

Em roedores, a capacidade de se regenerar do fígado é tão grande que, após retirada de 75% do órgão, ele se regenera retornando a seu tamanho normal em 4 semanas. A capacidade de regeneração do fígado humano é muito menor do que a de camundongos e ratos. O mecanismo de regeneração é controlado pelo fator de transformação de crescimento α , fator de transformação de crescimento β , fator de crescimento da epi-

derme, interleucina-6 e fator de crescimento dos hepatócitos. Muitos destes fatores são liberados pelas células estreladas armazenadoras de gordura (células de Ito) situadas no espaço de Disse, embora também exista fator de crescimento dos hepatócitos ligado à heparina na escassa matriz extracelular do fígado. Na maioria dos casos, a capacidade de replicação dos hepatócitos restantes é responsável pela regeneração; entretanto, quando a lesão hepatotóxica é demasiadamente grande, a regeneração do fígado ocorre pela atividade mitótica das células ovais dos colangiólos e dos canais de Hering.

Vesícula Biliar

A **vesícula biliar** é um pequeno órgão, periforme, situado no lado inferior do fígado. Ela tem cerca de 10 cm de comprimento e 4 cm transversalmente, e pode armazenar cerca de 70 ml de bile. Este órgão assemelha-se a um saco com uma única abertura. A maior parte do órgão forma o **corpo**, e a abertura, contínua com o **duto cístico**, é denominada **colo**. A vesícula biliar armazena e concentra bile e a libera no duodeno quando necessário.

Estrutura da Vesícula Biliar

A vesícula biliar é constituída por quatro camadas: epitélio, lâmina própria, músculo liso e serosa adventícia.

A mucosa da vesícula biliar vazia apresenta-se muito dobrada com cristas altas, paralelas (Fig. 18.19). Quando a vesícula

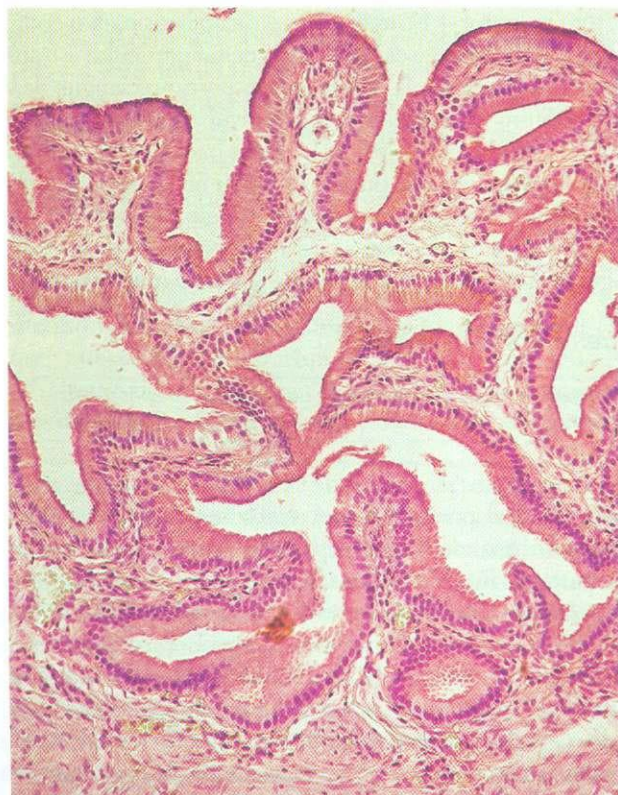


Fig. 18.19 Micrografia de vesícula biliar vazia (132 X).

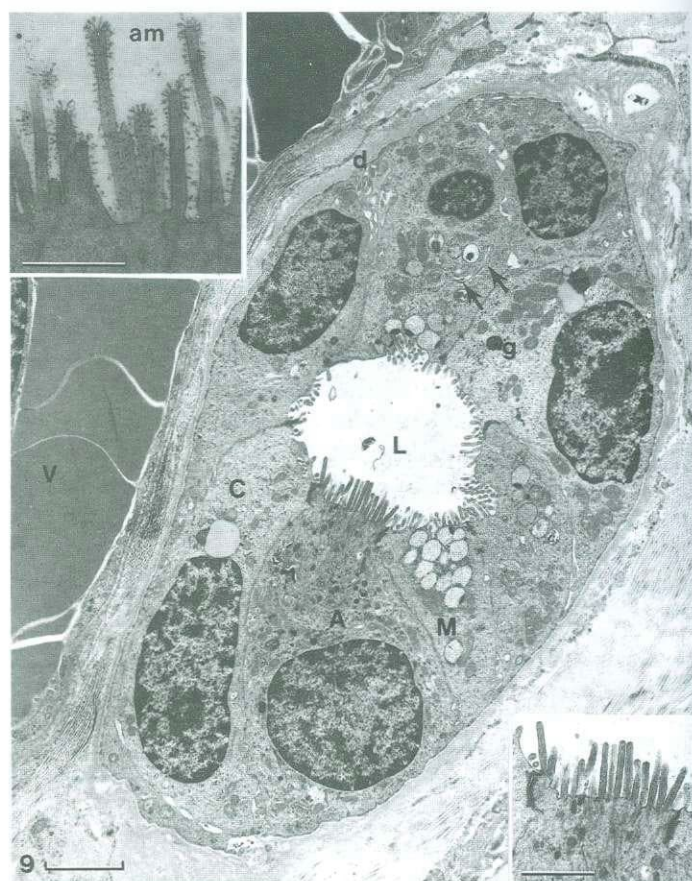


Fig. 18.20 Micrografia eletrônica de divertículo de vesícula biliar humana mostrando células em escova e células claras do epitélio. A, célula em escova; C, células claras; d, interdigitações; g, grânulos; L, luz; M, células claras com grânulos mucóides. Barra = 2 µm. Destaque superior: Microvilosidades da célula clara (am). Barra = 0,5 µm. Destaque inferior: Microvilosidades da célula em escova. Barra = 1,0 µm. (De Gilloteaux J, Pomerantz B, Kelly T: Human gallbladder mucosa ultrastructure: Evidence of intraepithelial nerve structures. Am J Anat 184:321-333, 1989. Copyright © 1989. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

biliar torna-se distendida com bile, as dobras ficam reduzidas a algumas pregas curtas e a mucosa torna-se relativamente lisa.

A luz da vesícula biliar é revestida por **epitélio colunar simples**, cujas células são de dois tipos: **células claras**, mais comuns, **células em escova**, mais raras (Fig. 18.20). O núcleo oval destas células ocupa uma posição basal e o citoplasma supranuclear apresenta grânulos de secreção ocasionais contendo mucinógeno. Na microscopia eletrônica, sua superfície voltada para a luz mostra microvilosidades curtas revestidas por uma delgada camada de **glicocálix**. A região basal do citoplasma é particularmente rica em mitocôndrios, que fornecem energia abundante para a bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase presente na membrana basocelular.

A lâmina própria é constituída por tecido conjuntivo frouxo, vascularizado, rico em fibras elásticas e de colágeno. No colo da vesícula biliar, a lâmina própria contém glândulas tubuloalveolares simples, que produzem uma pequena quantidade de muco que lubrifica a luz desta região contraída. A delgada camada de músculo liso da vesícula biliar é constituída principal-

mente por fibras **COM** orientação **oblíqua**, enquanto outras têm uma orientação longitudinal. A adventícia de tecido conjuntivo está presa à cápsula de Glisson do fígado, mas pode ser separada desta **COM** relativa facilidade. A superfície não aderida da vesícula biliar está revestida pelo peritônio, que forma uma serosa lisa **COM** epitélio pavimentoso simples.

Dutos Extra-hepáticos

Os **dutos hepáticos**, direito e esquerdo, unem-se formando o **duto hepático comum**, ao qual se une o **duto cístico**, proveniente da vesícula biliar. A fusão destes dois dutos forma o **duto biliar comum**, **COM** 7 a 8 cm de comprimento, que se funde com o duto pancreático formando a **ampola de Vater**. Esta ampola abre-se na papila duodenal estabelecendo uma comunicação com a luz do duodeno.

A abertura do duto biliar comum e do duto pancreático é controlada por um complexo de quatro esfíncteres musculares, coletivamente denominado o **esfíncter de Oddi**. A localização e as funções destes músculos estão resumidas no Quadro 18.3.

Histofisiologia da Vesícula Biliar

A vesícula biliar armazena, concentra e libera bile; a liberação da bile é desencadeada por estímulo vagal e pela colecistocinina.

As funções básicas da vesícula biliar são armazenamento, concentração e liberação da bile. A bile, produzida de modo contínuo pelo fígado, precisa ser conduzida para a vesícula biliar. Esta atividade necessita que os esfíncteres do colédoco, pancreático e da ampola sejam mantidos em posição fechada para a bile refluir pelo duto biliar comum e pelo duto cístico e chegar à vesícula biliar.

O Na^+ é transportado ativamente, através da região basolateral do epitélio colunar simples da vesícula biliar para o espaço extracelular e é acompanhado, passivamente, por cloreto (Cl^-) e água. A fim de compensar a perda de íons extracelulares, canais iônicos apicais permitem a entrada de Na^+ e de Cl^- nas células colunares simples reduzindo a concentração de sal (NaCl) da bile. A necessidade de equilíbrio osmótico retira água da bile para as células colunares simples, desta maneira concentrando a bile.

A molécula sinalizadora **colecistocinina** é liberada pelas células **I** (células **DNEs**) do duodeno em resposta a uma refeição gordurosa. Esta molécula entra em contato **COM** receptores para colecistocinina das células musculares lisas da vesícula biliar e induz sua contração intermitente. Simultaneamente, o contato da colecistocinina com seus receptores nas células musculares lisas do esfíncter de Oddi induz o relaxamento dos músculos deste esfíncter. Em consequência, as forças **contráteis** rítmicas da vesícula biliar injetam bile na luz do duodeno. Além disso, a **acetilcolina**, liberada por fibras parassimpáticas vagais, estimula a contração da vesícula biliar.

QUADRO 18.3 Esfíncter de Oddi e as Partes que o Compõem

MÚSCULO DO ESFÍNCTER	LOCALIZAÇÃO E FUNÇÃO
Esfíncter do colédoco	Envolve e controla a região terminal do duto biliar comum interrompendo o fluxo de bile para o duodeno
Esfíncter pancreático	Envolve e controla a porção terminal do duto pancreático interrompendo a entrada do suco pancreático no duodeno e impedindo a entrada de bile no duto pancreático
Esfíncter da ampola	Envolve e controla a ampola de Vater e impede a entrada de bile e do suco pancreático no duodeno
Fascículo longitudinal	Localizado no espaço triangular delineado pela ampola de Vater, duto pancreático e duto biliar comum; facilita a entrada de bile na luz do duodeno

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os **cálculos biliares (colelitíase)** são mais comuns nas mulheres do que nos homens, e ocorrem **COM** mais frequência na quarta década da vida. Aproximadamente 20% das mulheres e 8% dos homens têm cálculos biliares. Geralmente sua presença passa despercebida pelas pessoas porque ou os cálculos são suficientemente pequenos e são eliminados **COM** o fluxo normal da bile, ou são demasiadamente grandes para poderem deixar a vesícula biliar. Quando os cálculos biliares penetram no duto cístico ou no duto hepático comum e ficam presos **neles**, estes cálculos obstruem o fluxo da bile e causam dor **excruciante**. Aproximadamente 80% dos cálculos biliares são constituídos por colesterol (**cálculos de colesterol**); a maior parte dos cálculos restantes é formada pelo sal de cálcio da bile, o **bilirrubinato** de cálcio (**cálculo de pigmento**). Os cálculos de colesterol são grandes (1 a 3 cm), amarelo-claros, com numerosas facetas e de número reduzido. Os cálculos de pigmento são menores (1 cm), pretos e ovóides, e ocorrem em grande número. Geralmente, ambos os tipos são **radiotransparentes**.

Sistema Urinário

19

O sistema urinário remove do sangue subprodutos tóxicos do metabolismo e retira **urina** do corpo. Estas ações são realizadas pelos rins, que não somente retiram as toxinas do sangue, mas também conservam sais, glicose, proteínas e água, assim como outros materiais essenciais para uma saúde adequada. Por causa destas funções de eliminação e conservação, os rins também ajudam a regular a pressão do sangue, a **hemodinâmica**, assim como o equilíbrio ácido-base do corpo. A urina sai dos rins pelos dois **ureteres**, dos quais vai para um órgão de armazenamento, a **bexiga**. Durante o esvaziamento, ao sair da bexiga, a urina passa pela **uretra**, que a leva para fora do corpo. Além disso, os rins têm uma função endócrina, pois produzem renina, eritropoetina e prostaglandinas e convertem um precursor circulante da vitamina D na vitamina ativa.

RIM

Os rins possuem uma região côncava, denominada hilo, pela qual o ureter, veia renal e artéria renal e vasos linfáticos entram e saem dos rins.

Os **rins** são órgãos grandes, avermelhados, COM forma de feijão, situados retroperitonealmente na parede posterior do abdômen. Por causa da posição do fígado, o rim direito está situado aproximadamente 1 a 2 cm abaixo do esquerdo. Cada rim tem cerca de 11 cm de comprimento, 4 a 5 cm de largura e 2 a 3 cm de espessura. O rim, contido dentro da gordura perirrenal, tem sua borda convexa situada lateralmente, e seu **hilo**, côncavo, em posição **medial**. Ramos da artéria e veia, e vasos linfáticos renais, assim como o ureter, perfuram o rim no hilo. Nesta região, o ureter se expande formando a **pelve renal**. Uma extensão do hilo, cheia de gordura, situada dentro do rim, é denominada **seio renal**.

O rim está envolvido por uma **cápsula**, delgada e aderida frouxamente, constituída principalmente por tecido conjuntivo denso não modelado COM fibras elásticas e fibras musculares lisas ocasionais.

Resumo da Estrutura do Rim

O rim está dividido em córtex externo e medula interna.

Um corte mesial do rim mostra que ele está dividido em córtex e medula (Fig. 19.1). A região cortical é **granulosa** e de cor castanho-escuro, enquanto a medula contém 6 a 12 regiões distintas, piramidais, claras, **estriadas**, as **pirâmides renais**. A base de cada pirâmide está voltada para o córtex formando a borda **córtico-medular**, enquanto seu ápice, denominado **papila renal**, aponta para o hilo. O ápice é perfurado por 20 ou mais aberturas dos **dutos de Bellini**; esta região, que se assemelha a uma peneira, é denominada **área cribrosa**. O ápice está envolvido pelo **cálice menor**; três cálices ou quatro cálices menores vizinhos unem-se formando um **cálice maior**. Os três ou quatro cálices maiores existentes em cada rim são subdivisões maiores, que deságuam na **pelve renal**, uma expansão da porção proximal do ureter. Pirâmides vizinhas estão separadas umas das outras por material semelhante ao córtex, as **colunas corticais** (de Bertin).

A porção do córtex situada na base de cada pirâmide é denominada **arco cortical**. Macroscopicamente, no córtex podem-se observar três tipos de substâncias: (1) os **corpúsculos renais**, grânulos punctiformes vermelhos; (2) os túbulos contorcidos, que formam o **labirinto cortical**; e (3) estrias longitudinais, os **raios medulares**, que são continuações corticais de material das pirâmides renais.

Uma pirâmide renal, juntamente COM o arco cortical e as colunas corticais associados a ela, representa um **lobo** do rim. Portanto, o rim é um órgão multilobar. Cada raio medular e parte do labirinto cortical que o envolve é considerado um **lóbulo renal**, que se continua COM a medula como uma estrutura em forma de cone.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Durante o desenvolvimento fetal, fendas fundas tornam os lobos renais mais destacados, mas, normalmente, esta característica desaparece no adulto. Quando esta lobação

é mantida após a infância, ocorre uma condição denominada **rim lobado**.

Outro desenvolvimento anormal do rim é denominada **doença do rim policístico**, que apresenta características morfológicas variadas de acordo com a gravidade da doença; ela envolve o aparecimento de **cistos**, de parede delgada, sobre e dentro do rim.

Túbulos Uriníferos

O túbulo urinífero, a unidade funcional do rim, é constituído por um néfron e um túbulo coletor.

Otúbulo urinífero, a unidade funcional do rim, é uma estrutura altamente contorcida, que modifica o fluido que passa por ele, formando a **urina** como seu produto final. Este túbulo é constituído por duas partes, cada uma com uma origem embriológica diferente, o **néfron** e o **túbulo coletor** (ver Fig. 19.1). Há aproximadamente 1,3 milhão de néfrons em cada rim. Vários néfrons são drenados por um único túbulo coletor e múltiplos túbulos coletores se unem no aspecto mais profundo

da medula formando dutos cada vez maiores. Os maiores destes dutos, os **dutos de Bellini**, perfuram a papila renal na área **cribrosa**.

Os túbulos uriníferos são densamente compactados de modo que o **estroma** de tecido conjuntivo do rim é escasso. Todo o túbulo urinífero tem uma natureza epitelial e, por isso, está separado do estroma de tecido conjuntivo por uma **lâmina basal** interposta. Grande parte do tecido conjuntivo está ocupada pela rica irrigação vascular do rim. A relação funcional entre o suprimento vascular e os túbulos uriníferos é discutida adiante neste capítulo.

Néfron

Há dois tipos de néfrons, segundo a localização dos seus corpúsculos renais e do comprimento de sua alça de Henle.

No rim humano há dois tipos de **néfrons**: os **néfrons corticais**, mais curtos, e os **néfrons justamedulares**, mais longos, cujo corpúsculo renal está situado no córtex e cujas partes tubulares estão localizadas na medula (ver Fig. 19.1). A localização específica dos dois tipos de néfrons, a compo-

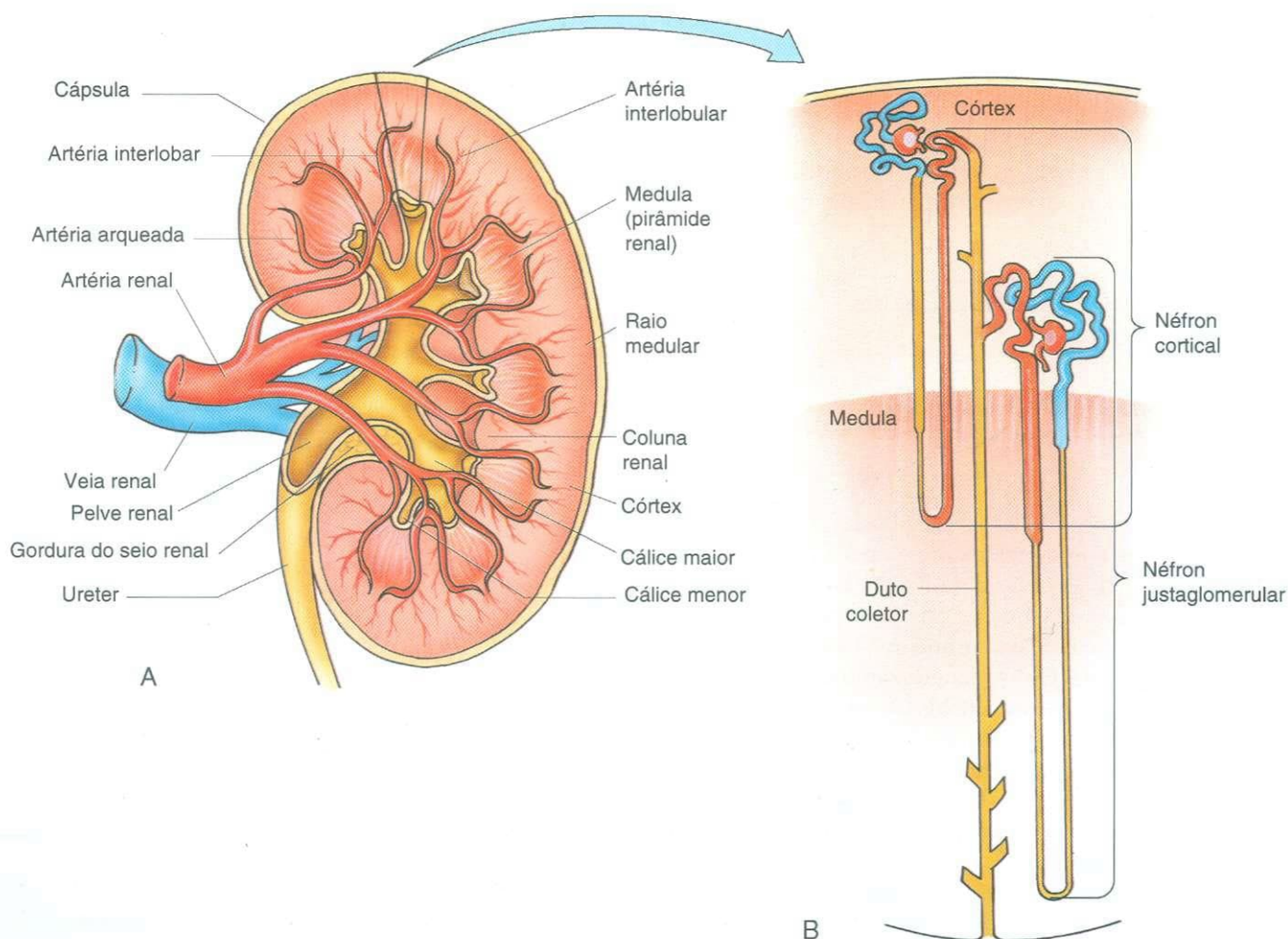


Fig. 19.1 O rim. A, Desenho esquemático da hemisseção do rim mostrando a morfologia e a circulação. B, Disposição dos néfrons corticais e justamedulares.

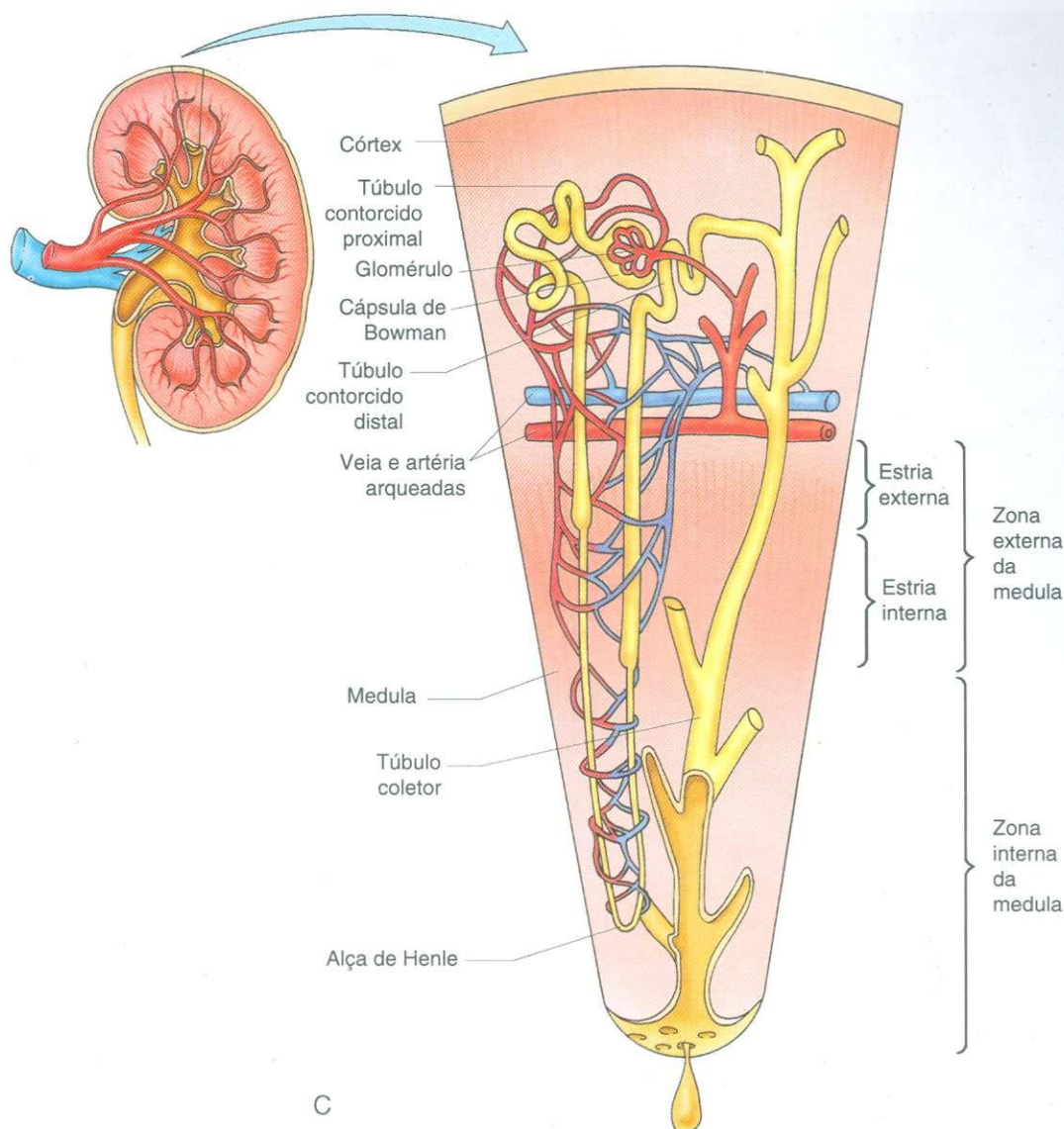


Fig. 19.1 Continuação. C, Túbulo urinífero com suas artérias e veias.

ção celular das várias regiões e a colocação específica destas regiões em alinhamento umas com as outras, tornam possível dividir a medula em uma **zona externa** e uma **zona interna**. A zona externa está subdividida em **estria externa** e **estria interna**. Exceto quando indicado, neste livro-texto todas as descrições se referem aos néfrons justamedulares, apesar de estes constituírem somente 15% de todos os néfrons.

Todos os néfrons justamedulares têm cerca de 40 mm de comprimento. As partes que constituem o néfron estão modificadas para executar funções fisiológicas específicas. O corpúsculo renal, com o glomérulo associado a ele, forma um fluido filtrado sob pressão do sangue. As partes subsequentes do néfron, tubulosas (*i.e.*, o túbulo proximal, os ramos finos da alça de Henle e o túbulo distal), modificam o filtrado formando a urina.

Corpúsculo Renal

O corpúsculo renal é composto por um tufo de capilares, o glomérulo, envolvido pela cápsula de Bowman.

O **corpúsculo renal**, uma estrutura oval ou arredondada, com cerca de 200 a 250 μm de diâmetro, é composto por um tufo de capilares, o **glomérulo**, que está invaginado dentro da **cápsula de Bowman**, a extremidade proximal, dilatada, e em forma de bolsa, do néfron (Figs. 19.2 a 19.4; ver Fig. 19.1). Durante o desenvolvimento, os capilares tornam-se envolvidos pelo fundo cego do néfron tubuloso, quase como se fosse uma mão que comprimissem a extremidade expandida de uma bexiga cheia de ar. Portanto, o espaço dentro da cápsula de Bowman, denominado **espaço de Bowman (espaço urinário)**, tem um volume reduzido. O glomérulo está em contato íntimo

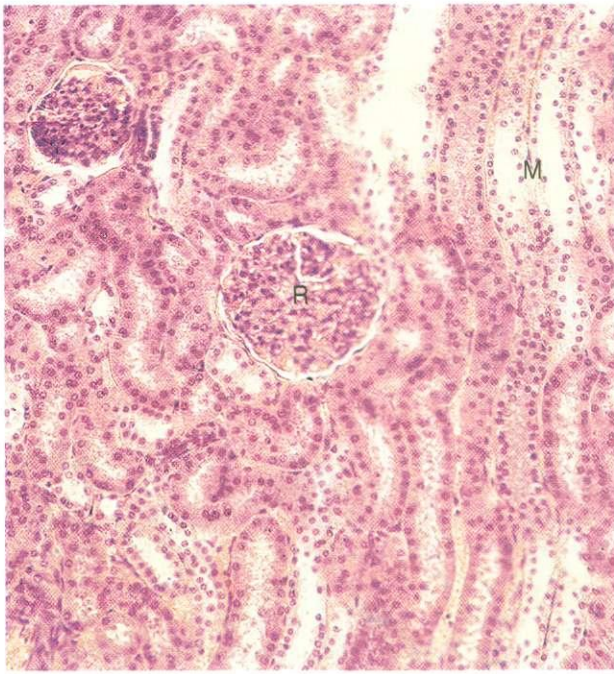


Fig. 19.2 Fotomicrografia do córtex renal de macaco mostrando corpúsculos renais (R), raio medular (M) e cortes transversais dos túbulos uriníferos (132 \times).

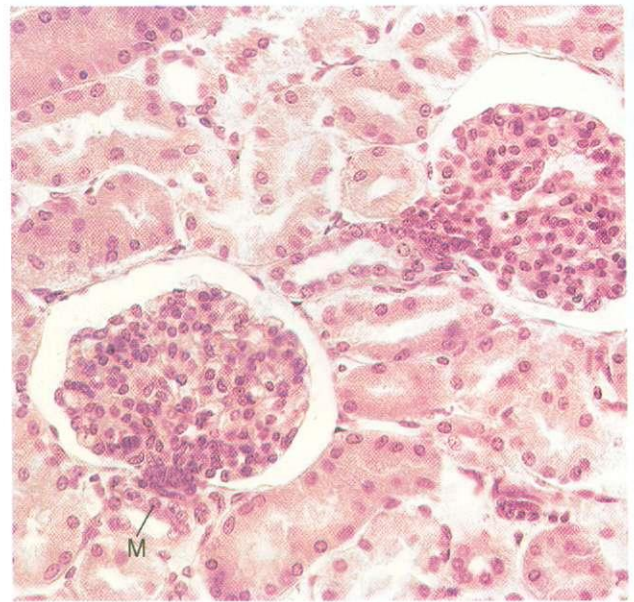


Fig. 19.3 Fotomicrografia de corpúsculo renal de macaco envolvido por túbulos proximais e distais cortados transversalmente (270 \times). Notar a presença da mácula densa (M).

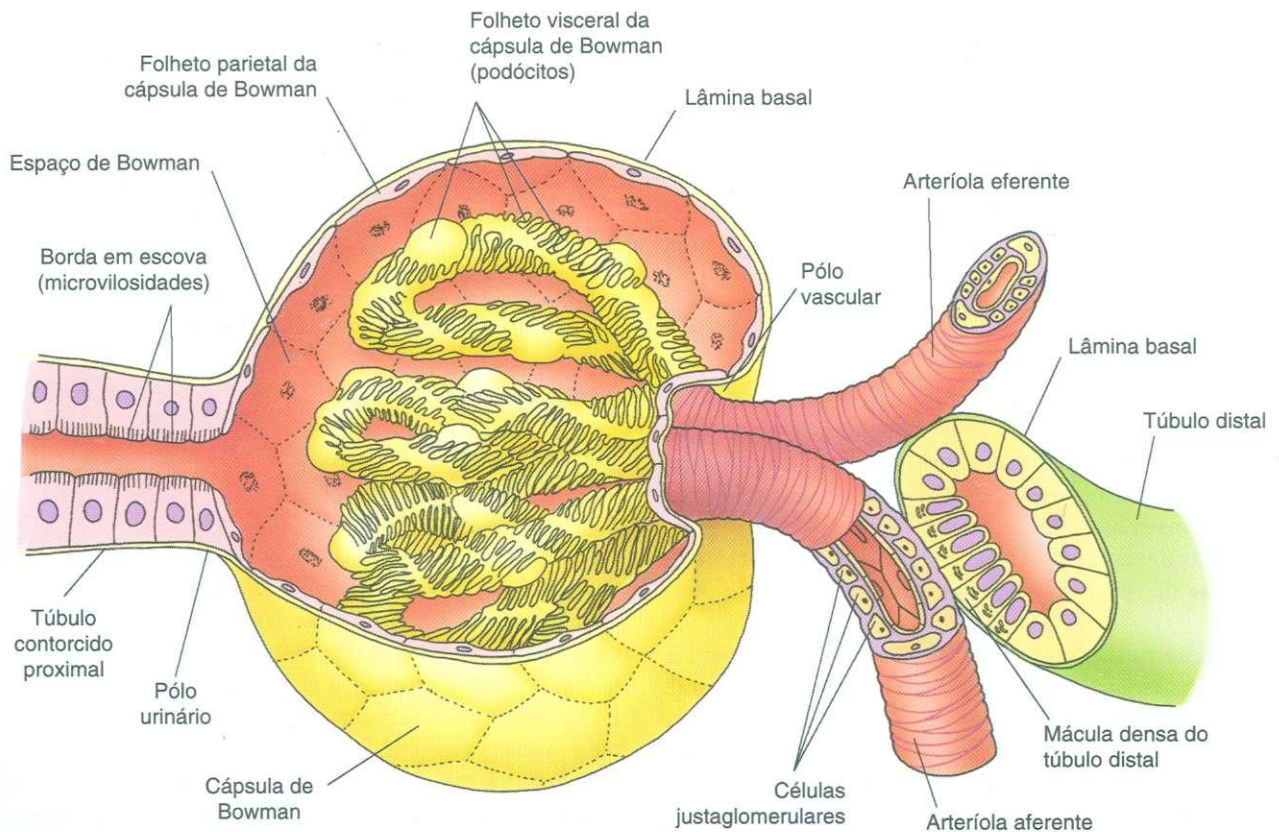


Fig. 19.4 Diagrama de um corpúsculo renal e seu aparelho juxtaglomerular.

com o **folheto visceral da cápsula de Bowman**, constituída por células epiteliais modificadas denominadas **podócitos**. A parede externa que envolve o espaço de Bowman, constituída por células epiteliais simples (que se assentam sobre uma delgada lâmina basal), constitui o **folheto parietal** (ver Fig. 19.4).

A região na qual os vasos que irrigam e drenam o glomérulo entram e saem da cápsula de Bowman é denominada **pólo vascular**. A região na qual há continuação do corpúsculo renal com o túbulo proximal, que drena o espaço de Bowman, é denominada **pólo urinário**. O glomérulo é irrigado pela **arteríola glomerular aferente**, curta e reta, e drenado pela **arteríola glomerular eferente**. Portanto, o glomérulo é formado por um leito capilar totalmente arterial. Apesar de o diâmetro externo da arteríola aferente ser maior do que o da arteríola eferente, o diâmetro da luz de ambas é aproximadamente o mesmo.

A arteríola glomerular eferente apresenta uma resistência maior ao fluxo sanguíneo, resultante de uma pressão capilar maior no glomérulo, do que a de outros leitos capilares. O filtrado que sai do glomérulo e vai para o espaço de Bowman cruza uma **barreira de filtração**, complexa, constituída pela parede endotelial do capilar, pela lâmina basal e pelo folheto visceral da cápsula de Bowman.

GLOMÉRULO

O glomérulo é constituído por tufo de capilares fenestrados supridos pela arteríola glomerular aferente e drenados pela arteríola glomerular eferente.

O **glomérulo** é formado por vários tufo de capilares anastomosados originários de ramos da arteríola glomerular aferente. O componente de tecido conjuntivo da arteríola aferente não entra na cápsula de Bowman, e as células normais do tecido conjuntivo são substituídas por um tipo especial de células denominadas **células mesangiais**. Há dois grupos de células mesangiais: as **células mesangiais extraglomerulares**, localizadas no pólo vascular, e as **células mesangiais intraglomerulares**, semelhantes a pericitos, situadas dentro do corpúsculo renal (Figs. 19.5 e 19.6).

Provavelmente, as células mesangiais intraglomerulares são fagocitárias e funcionam na reabsorção da lâmina basal. As células mesangiais também podem ser contráteis, pois elas têm receptores para vasoconstritores como a angiotensina II e, desta maneira, podem reduzir o fluxo de sangue glomerular. Além disso, elas podem dar sustentação aos capilares do glomérulo na região na qual o folheto visceral da cápsula de Bowman não entra em contato com os capilares.

Os capilares que constituem o glomérulo são semelhantes aos capilares do tipo fenestrado (Fig. 19.7; ver Figs. 19.5 e 19.6). Suas células endoteliais são muito delgadas, exceto na região que contém o núcleo, e, usualmente, os poros não estão cobertos por um diafragma. Os poros são grandes com um diâmetro variando entre 70 e 90 nm; portanto, estes capilares agem como uma barreira somente para os elementos figurados do sangue e para macromoléculas com diâmetro efetivo maior do que o tamanho das fenestras (p.ex., albumina, 69.000 daltons [Da]).

Lâmina Basal. Uma lâmina basal envolve o glomérulo (~300 nm de espessura) e é constituída por três camadas (ver Figs. 19.6

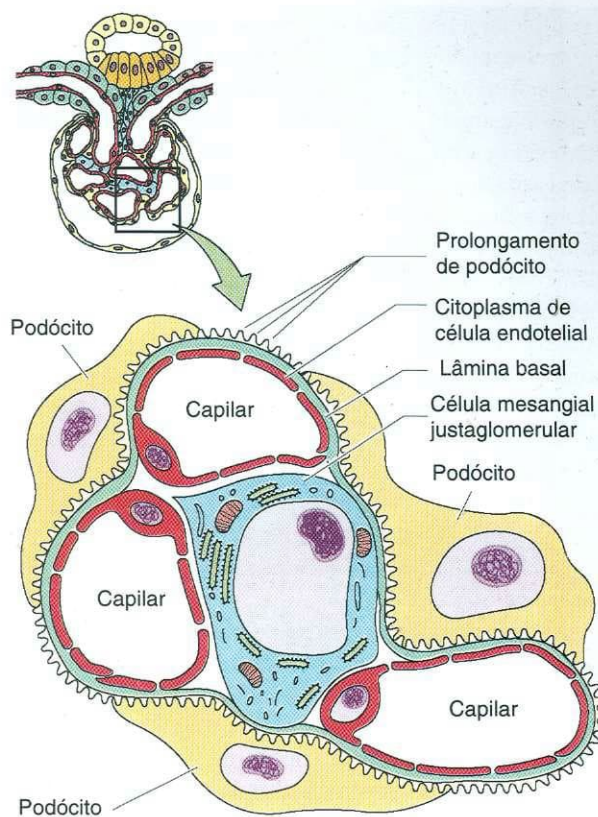


Fig. 19.5 Relação entre a célula mesangial justaglomerular, podócitos e glomérulo.

e 19.7). A camada densa do meio, a **lâmina densa**, tem cerca de 100 nm de espessura e é constituída por colágeno do tipo IV. Camadas menos eletrondensas, as **lâminas raras**, que contêm laminina, fibronectina e um proteoglicano polianiónico rico em sulfato de heparana, estão situadas em ambos os lados da lâmina densa. Alguns autores denominam **lâmina rara interna** àquela situada entre as células endoteliais do capilar e a lâmina densa, e **lâmina rara externa** àquela situada entre a lâmina densa e o folheto visceral da cápsula de Bowman. A fibronectina e a laminina auxiliam os prolongamentos secundários e as células endoteliais a manterem sua ligação com a lâmina densa.

Folheto Visceral da Cápsula de Bowman

O folheto visceral da cápsula de Bowman é composto por células endoteliais modificadas denominadas podócitos.

O folheto visceral da cápsula de Bowman é constituído por células endoteliais altamente modificadas para exercer a função de filtração. Estas células grandes, denominadas **podócitos**, possuem numerosos prolongamentos citoplasmáticos longos, semelhantes a tentáculos, os **prolongamentos primários (maiores)**, que acompanham, mas usualmente não entram em contato íntimo com o eixo longitudinal dos capilares do glomérulo (ver Fig. 19.7). Cada prolongamento primário possui muitos **prolongamentos secundários**, os **pedicelos**, dispostos de modo ordenado. Os prolongamentos secundários envei-

vem completamente a maior parte dos capilares glomerulares e se entrelaçam com prolongamentos secundários de prolongamentos primários de outros podócitos (Figs. 19.8 e 19.9).

Os prolongamentos secundários possuem um glicocálix bem desenvolvido composto pela sialoproteína **podocalixina**, dotada de carga negativa. Estes prolongamentos secundários se assentam sobre a lâmina rara externa da lâmina basal. Seu citoplasma não possui organelas, mas possui microtúbulos e microfilamentos. Os entrelaçamentos se dispõem de tal modo que entre prolongamentos secundários adjacentes existem fendas estreitas, com 20 a 40 nm de largura, denominadas **fendas de filtração**. Estas fendas de filtração não são totalmente abertas; elas são cobertas pelo **diafragma da fenda**, delgado (6 nm de espessura), que se estende entre prolongamentos secundários vizinhos e age como parte da barreira de filtração (Fig. 19.10; ver Fig. 19.7). O diafragma da fenda tem poros circulares atravessados por estruturas que se irradiam de uma densidade central. Estes raios estão separados um do outro por espaços de 3 a 5 nm.

O teor de organelas do corpo celular dos podócitos não é muito diferente do usual. Ele contém um núcleo, de formato irregular, assim como retículo endoplasmático granular (REG), aparelho de Golgi e numerosos ribossomos livres.

Processo de Filtração. O fluido que deixa os capilares glomerulares através das fêneas é filtrado pela lâmina basal. A lâmina densa prende as moléculas maiores (>69.000 Da), enquanto os poliânions das lâminas raras impedem a passagem das moléculas com carga negativa e das moléculas incapazes de se deformarem. O fluido que penetra na lâmina densa, tendo passado pelos poros do diafragma das fendas de filtração e caído no espaço de Bowman, é denominado **ultrafiltrado glomerular**.

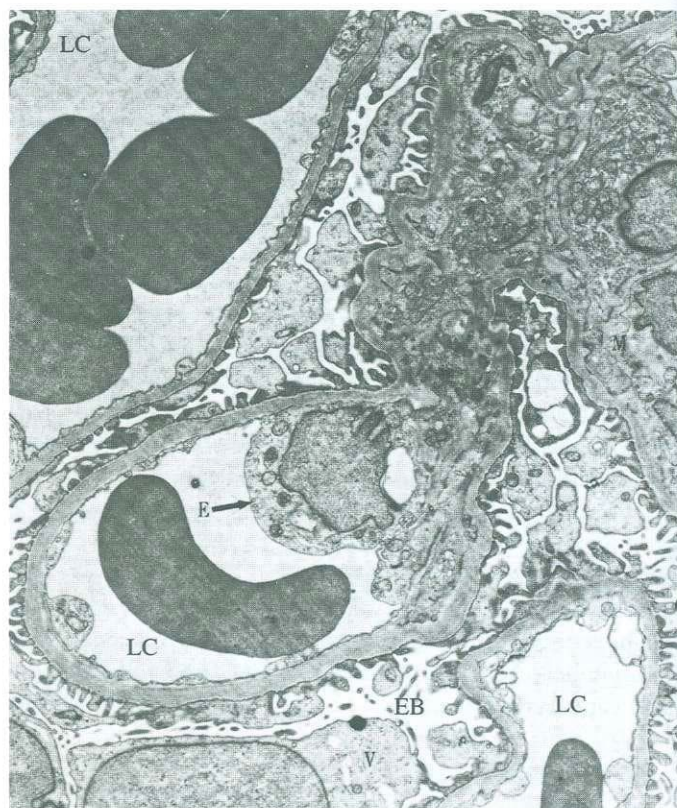


Fig. 19.6 Micrografia eletrônica do glomérulo de rim humano contendo glóbulos vermelhos (4.594X). Notar a associação entre a célula mesangial intra-glomerular e os podócitos em torno dos capilares do glomérulo. EB, espaço de Bowman; LC, luz do capilar; E, célula endotelial; M, células mesangiais; V, podócitos. (De Brenner B M, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

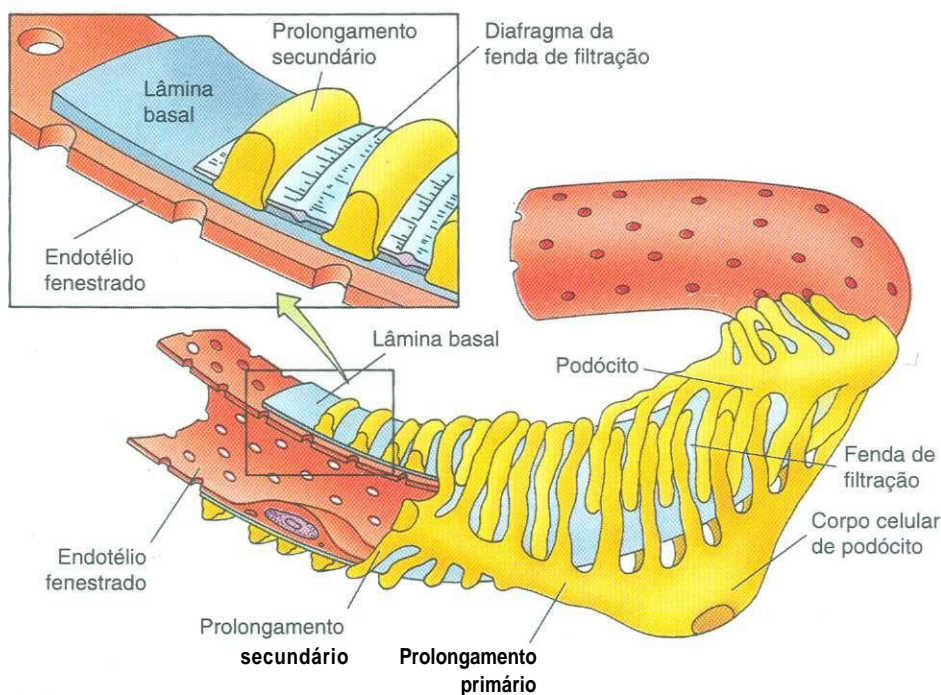


Fig. 19.7 Desenho esquemático mostrando a relação entre glomérulo, podócitos, prolongamentos secundários e lâminas basais.

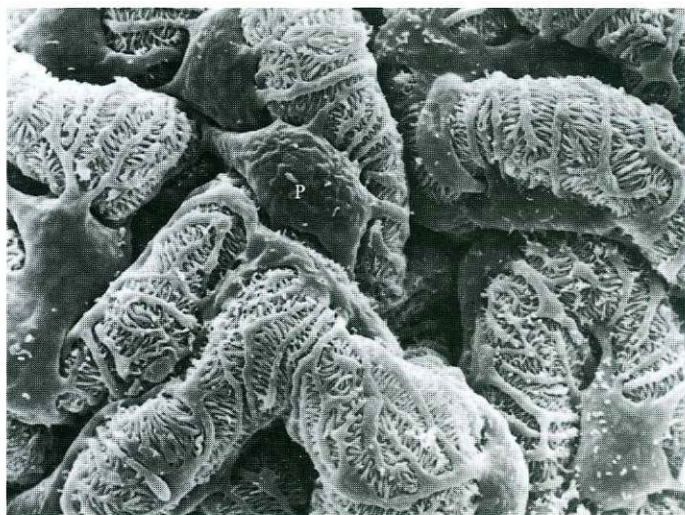


Fig. 19.8 Micrografia eletrônica de varredura de podócitos e seus prolongamentos do rim de rato (4.700X). P, podócitos. (De Brenner BM, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

Como a lâmina basal prende as macromoléculas maiores, esta tornar-se-ia entupida se não fosse continuamente fagocitada pelas **células mesangiais intraglomerulares** e reposta pelo folheto visceral da cápsula de Bowman (podócitos) e pelas células endoteliais glomerulares.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A presença de albumina na urina (**albuminúria**) resulta do aumento da permeabilidade do endotélio glomerular. Entre as causas desta condição estão lesão vascular, hipertensão, envenenamento por mercúrio e exposição a toxinas bacterianas.

A lâmina basal também pode ser lesada pelo depósito de complexos antígeno-anticorpo, que são filtrados pelo glomérulo, ou pela reação do anticorpo antimembrana basal com a própria lâmina basal. Ambos os casos produzem tipos de **glomerulonefrite**.

Nos casos de **nefrose lipóide**, a lâmina basal não fica congestionada com anticorpos, mas prolongamentos secundários adjacentes parecem fundir-se uns com os outros. Esta doença é uma das perturbações renais mais comuns em crianças.

Túbulo Proximal

O túbulo proximal possui duas regiões: o túbulo contorcido proximal e a parte reta do túbulo proximal.

O **espaço de Bowman** drena para o túbulo proximal no **pólo urinário**. Nesta região de junção, algumas vezes denominada colo do túbulo proximal (desprezível no ser humano), o epitélio pavimentoso simples do folheto parietal da cápsula de Bowman se une ao epitélio cubóide simples do

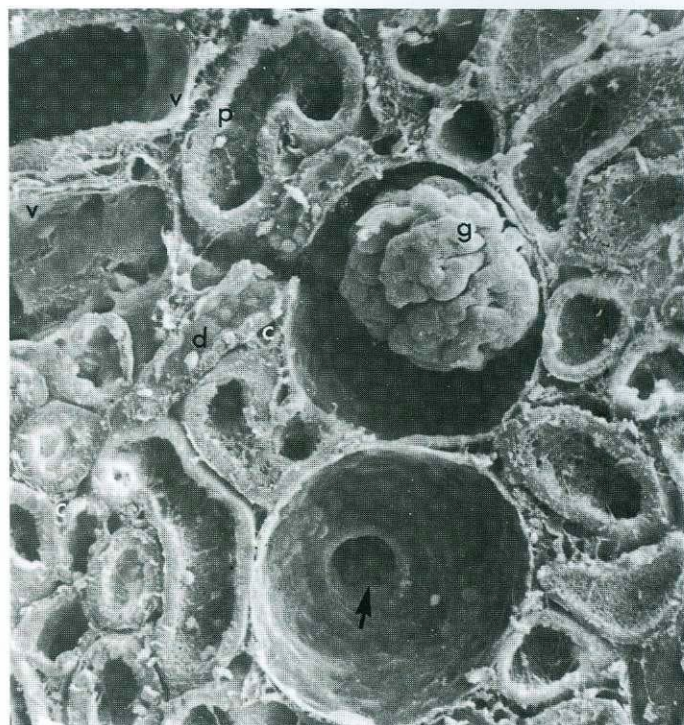


Fig. 19.9 Micrografia eletrônica de varredura do córtex renal de rato mostrando um corpúsculo renal com seu glomérulo (g) (543X). O corpúsculo renal inferior não mostra seu glomérulo, tornando evidente seu pólo urinário (seta). c, capilares; d, túbulo contorcido distal; p, túbulo contorcido proximal; v, vasos sanguíneos. (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

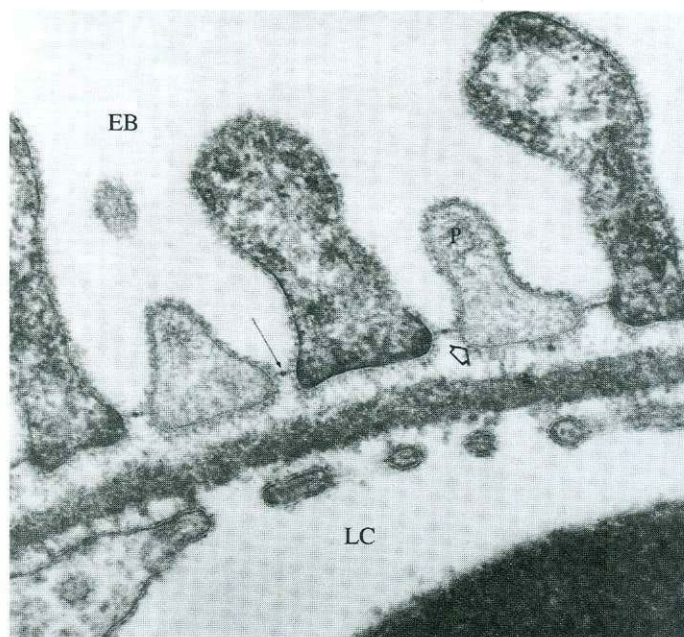


Fig. 19.10 Micrografia eletrônica de prolongamentos secundários e diafragmas cruzando fendas de filtração de um glomérulo de rato (86.700X). EB, espaço de Bowman; LC, luz do capilar. A seta vazada indica a lâmina rara externa; a seta aponta para o diafragma da fenda de filtração. (De Brenner BM, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

túbulo (ver Fig. 19.4). Os túbulos proximais constituem grande parte do córtex renal. Cada túbulo tem aproximadamente 60 μ m de diâmetro e cerca de 14 mm de comprimento. Este túbulo é constituído por uma região altamente contorcida, a **pars convoluta** (túbulo contorcido proximal), localizada perto do corpúsculo renal e uma parte reta, **apars recta** (ramo espesso descendente da alça de Henle), que desce por um raio medular do córtex e depois pela medula tornando-se contínua com a alça de Henle na junção das estrias externa e interna.

Na microscopia óptica, a porção contorcida do túbulo proximal apresenta-se constituída por epitélio cubóide simples com citoplasma eosinófilo granuloso (Fig. 19.11; ver Fig. 19.3). Es-

tas células possuem uma borda estriada elaborada e um sistema complexo de prolongamentos celulares laterais entrelaçados. Portanto, geralmente as membranas laterais destas células não são distinguíveis ao microscópio óptico. A altura destas células varia com seu estado funcional — de epitélio cubóide baixo a cubóide quase alto.

O método e a velocidade da fixação histológica modificam a morfologia microscópica do túbulo contorcido proximal, pois sua luz é mantida aberta pela pressão do fluido. Uma fixação ideal mostra túbulos com a luz aberta e vazia sem agregação da borda estriada. Entretanto, geralmente os cortes de parafina mostram principalmente uma luz ocluída; bordas estriadas com dobras e esgarçadas; poucos núcleos basais por corte trans-

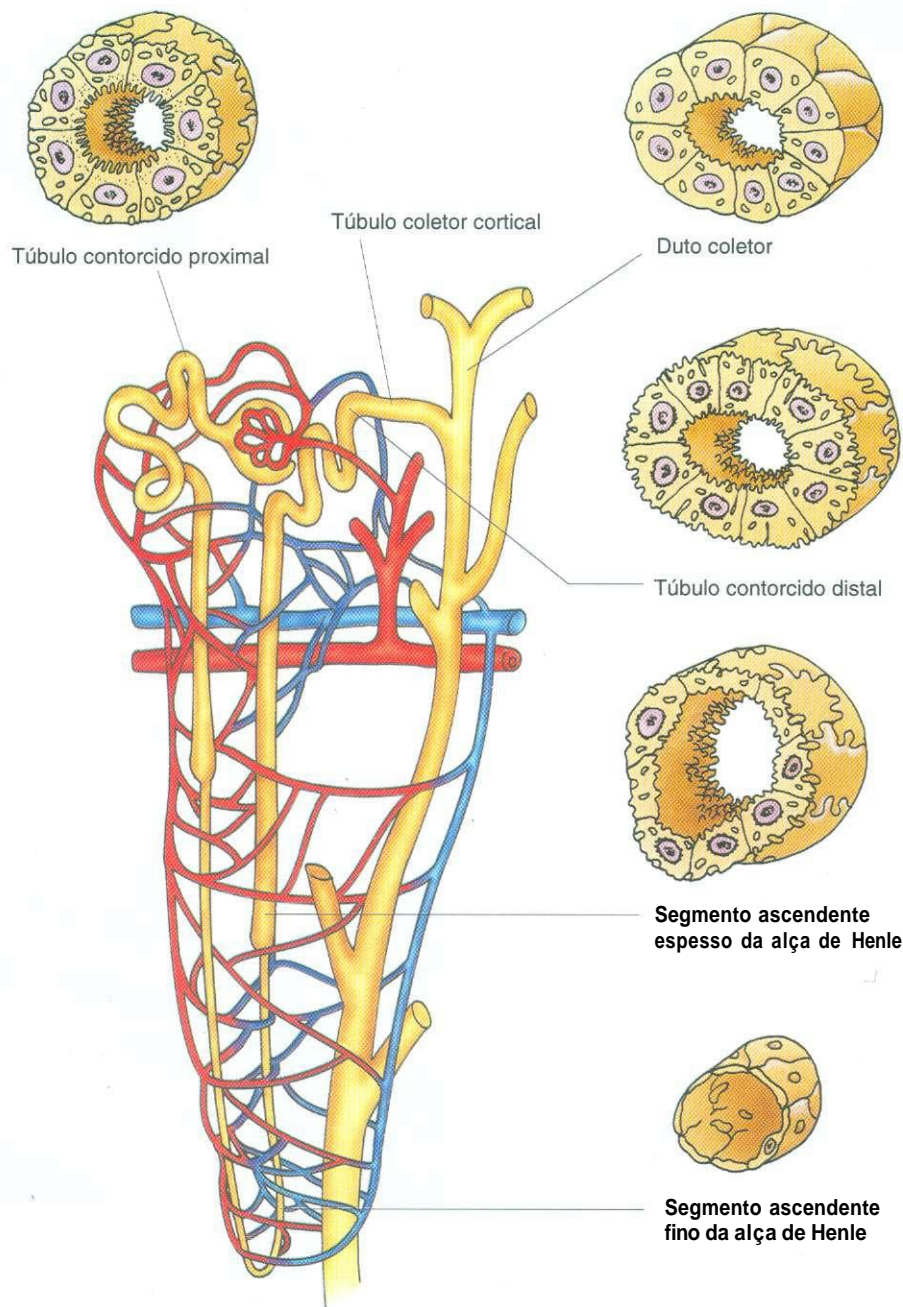


Fig. 19.11 Desenho esquemático de um corte transversal do túbulo urinífero e sua morfologia tal como vistos ao microscópio óptico.

versai por túbulo; e células com ausência de membranas laterais distintas. As células cubóides se assentam sobre uma membrana basal bem definida, facilmente demonstrada pela reação ácido periódico-Schiff (PAS). Em corte transversal todos os túbulos são constituídos por aproximadamente 10 a 20 células, mas como estas células são grandes, geralmente apenas de seis a oito núcleos estão incluídos no plano do corte (ver Fig. 19.3).

Baseando-se nas características ultra-estruturais das células que o compõem, o túbulo proximal pode ser subdividido em três regiões:

- Os primeiros dois terços da porção contorcida são denominados S_1 .
- O restante da porção contorcida e grande quantidade da parte reta são denominados S_2 .
- O restante da parte reta é denominado S_3 .

As células da **região S_1** têm microvilosidades longas (1,3 a 1,6 μm) e bem próximas umas das outras, e um sistema de cavéolas entre as microvilosidades, denominadas **canalículos apicais**, que se estendem até o citoplasma apical (Fig. 19.12). Este sistema torna-se mais extenso durante a diurese ativa, sugerindo que sua função seja a de reabsorver proteínas durante a depuração tubular do **ultrafiltrado glomerular**. Mitocôndrios, aparelho de Golgi e outros componentes celulares normais estão presentes nestas células. Elaborados prolongamentos laterais e basais podem estender-se por quase toda a altura da célula. Estes prolongamentos são longos e estreitos e, geralmente, contêm mitocôndrios alongados e tubulosos.

As células que constituem a **região S_2** são semelhantes às da região S_1 , mas são mais baixas, têm menor número de mitocôndrios e de canalículos apicais, assim como prolongamentos intercelulares menos elaborados.

As células da **região S_3** são cubóides baixas com poucos mitocôndrios. Estas células possuem somente raros prolongamentos intercelulares e ausência de canalículos apicais.

As células dos túbulos proximais reabsorvem cerca de 67% a, talvez, até 80% do sódio, cloreto (Cl^-) e água do ultrafiltrado glomerular levando-os para o estroma de tecido conjuntivo. O sódio é bombeado ativamente para fora da célula nas membranas basolaterais da célula por uma bomba de sódio associada à sódio-potássio adenosinatrifosfatase ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$). O sódio (Na^+) é acompanhado pelo cloreto, a fim de manter a neutralidade elétrica, e pela água para manter o equilíbrio osmótico. Além disso, toda a glicose, aminoácidos e proteínas do ultrafiltrado glomerular são reabsorvidos pelas células dos túbulos proximais. Os túbulos proximais também eliminam os solutos orgânicos, drogas e toxinas que precisam ser excretados rapidamente do corpo.

Ramos Finos da Alça de Henle

Os ramos finos da alça de Henle possuem três regiões: o ramo fino descendente, a alça de Henle e o ramo fino ascendente.

A parte reta do túbulo proximal se continua como o **ramo fino da alça de Henle** (ver Fig. 19.11). Este túbulo fino, cujo

diâmetro geral é de cerca de 15 a 20 μm , é constituído por células epiteliais pavimentosas com uma altura média de 1,5 a 2 μm . O comprimento dos segmentos finos varia com a localização do néfron (ver Fig. 19.1). Nos néfrons corticais, o segmento fino tem somente 1 a 2 mm de comprimento, ou pode estar ausente. Os néfrons justamedulares têm segmentos finos, muito mais compridos com 9 a 10 mm de comprimento, e que formam uma alça com uma curva fechada, semelhante a um grampo de cabelo, que desce profundamente pela medula até a altura da papila renal. A região da alça contínua com a parte reta do túbulo proximal é denominada **ramo descendente fino (da alça de Henle)**, enquanto a curva fechada forma a **alça de Henle**, e a região que liga a alça de Henle com a parte reta do **túbulo distal** é denominada **ramo ascendente fino (da alça de Henle)**.

Os núcleos das células que constituem os ramos finos fazem saliência na luz do túbulo; portanto, em um corte de parafina, estes ramos se assemelham a capilares cortados transversalmente (ver Fig. 19.11). Eles podem ser distinguidos dos capilares pois suas células epiteliais de revestimento são levemente mais espessas, seus núcleos coram-se menos intensamente e sua luz não contém células sanguíneas.

A ultra-estrutura das células epiteliais que constituem os segmentos finos não apresenta características incomuns. Na sua superfície voltada para a luz elas apresentam algumas microvilosidades curtas e obtusas, e alguns mitocôndrios no citoplasma que envolve o núcleo. Numerosos prolongamentos se projetam da parte basal da célula e se entrelaçam com os das células vizinhas.

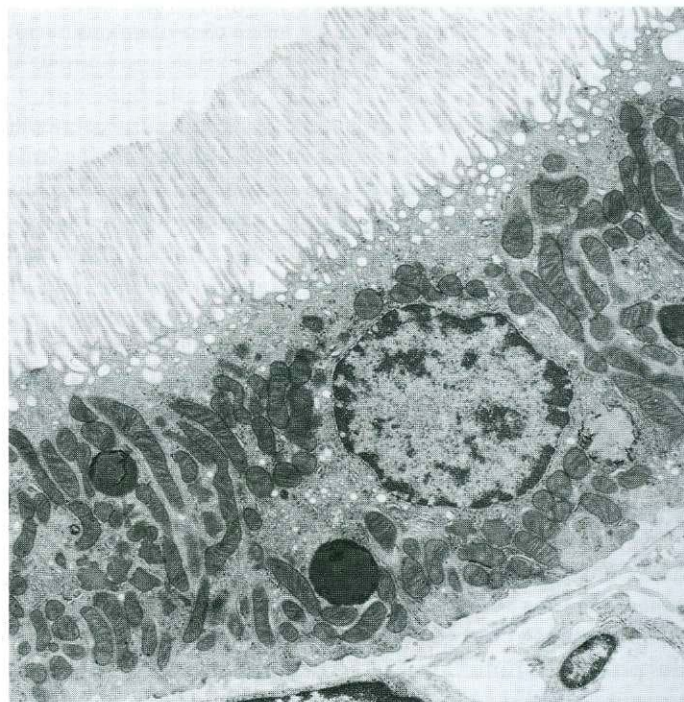


Fig. 19.12 Micrografia eletrônica do segmento S_1 do túbulo proximal de rato (7.128X). (De Brenner B M, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

QUADRO 19.1 Tipos Celulares que Compõem os Ramos Finos da Alça de Henle

TIPO CELULAR	LOCALIZAÇÃO	CARACTERÍSTICAS ULTRA-ESTRUTURAIS
Tipo I	Néfrons corticais	Células pavimentosas sem prolongamentos laterais e sem entrelaçamentos
Tipo II	Néfrons justamedulares; ramo descendente fino da zona externa da medula	Células pavimentosas com numerosos prolongamentos longos, entrelaçados com os das células vizinhas; fâscias de oclusão entre células; invaginações do plasmalema basal
Tipo III	Néfrons justamedulares; ramo descendente fino da zona interna da medula	Células pavimentosas com menos prolongamentos e entrelaçamentos do que as do tipo II
Tipo IV	Néfrons justamedulares; ramo ascendente fino	Células pavimentosas com numerosos prolongamentos longos radiais, que se entrelaçam com os das células vizinhas como nas células tipo II; ausência de invaginações do plasmalema basal

De acordo com suas características **ultra-estruturais**, é possível distinguir quatro tipos de células epiteliais entre as células que constituem as diferentes regiões da alça de Henle. A localização e as características ultra-estruturais destes quatro tipos celulares estão apresentadas no Quadro 19.1.

O ramo fino descendente é altamente permeável à água e razoavelmente permeável a uréia, cloreto de sódio e outros íons. A principal diferença entre os ramos finos ascendente e descendente é que o ramo ascendente somente é moderadamente permeável à água. O significado desta diferença da permeabilidade da água é discutida adiante.

Túbulo Distal

O túbulo distal tem três regiões: a parte reta (o ramo ascendente espesso da alça de Henle), a mácula densa e a parte contorcida (túbulo contorcido distal).

O **túbulo distal** é subdividido na **parte reta**, que, sendo a continuação do ramo fino ascendente da alça de Henle, também é denominado **ramo ascendente espesso da alça de Henle**, e a **parte contorcida distal** (**túbulo contorcido distal**). Uma região modificada do túbulo **distal**, denominada **mácula densa**, está interposta entre o ramo ascendente espesso e o túbulo contorcido **distal**.

O ramo ascendente espesso da alça de Henle tem 9 a 10 mm de comprimento e 30 a 40 μm de diâmetro. Ele se une ao ramo ascendente fino na **junção da estria interna** **com** a zona interna da medula, ascende em linha reta pela medula e chega ao córtex. As células epiteliais cubóides baixas, que constituem o segmento ascendente espesso, têm um núcleo central de redondo a levemente oval, e algumas microvilosidades curtas em forma de bastão. Apesar de os aspectos laterais destas células se entrelaçarem uns **com** os outros, as **inter-relações** entre células vizinhas não são tão elaboradas quanto nos túbulos contorcidos **proximais**. Entretanto, os entrelaçamentos basais são muito mais extensos e o número de mitocôndrios é maior nestas células do que nas dos túbulos contorcidos **proximais**. Além disso, estas células formam **zônulas** de oclusão, altamente eficientes, **com** as células vizinhas.

O ramo ascendente espesso não é permeável à água ou uréia. Estas células também possuem bombas de cloreto (e, talvez, de sódio) que agem no transporte ativo retirando cloreto (e sódio) da luz do túbulo. Desta maneira, quando o filtrado chega ao córtex do rim na luz do túbulo **distal**, sua concentração de sal é baixa e sua concentração de uréia permanece alta.

O ramo ascendente espesso da alça de Henle passa perto do corpúsculo renal do qual se originou colocando-se entre as arteríolas aferente e eferente. Esta região do túbulo **distal** é denominada **mácula densa**. Como as células da mácula densa são altas e estreitas, os núcleos destas células parecem estar muito mais próximos do que os do restante do túbulo **distal**.

Os túbulos contorcidos distais são curtos (4 a 5 mm) **com**um diâmetro geral de 25 a 45 μm . Em cortes de parafina, a luz destes túbulos está bem aberta, o citoplasma das células do epitélio de revestimento, cubóide baixo, tem aspecto granuloso e é mais claro do que o dos túbulos contorcidos proximais e, como as células destes túbulos são mais estreitas, nos cortes transversais eles apresentam um maior número de núcleos. A ultra-estrutura destas células mostra um citoplasma claro e

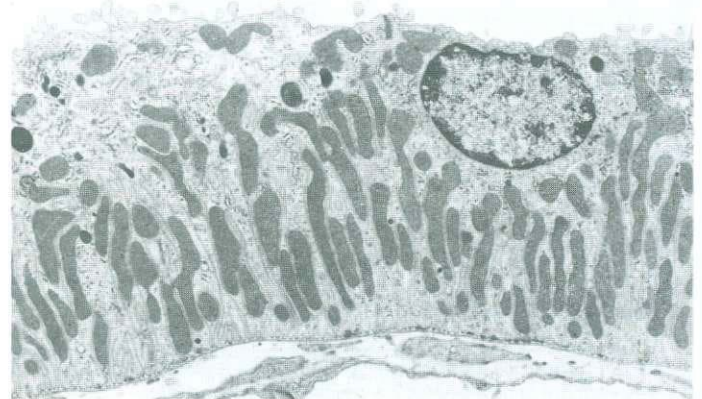


Fig. 19.13 Micrografia eletrônica do túbulo contorcido distal (8.100 \times). (De Brenner B M, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

pálido com algumas microvilosidades apicais obtusas (Fig. 19.13). Os núcleos são mais ou menos arredondados e localizados apicalmente, apresentando um ou dois nucléolos densos. Os mitocôndrios são menos numerosos, e os entrelaçamentos basais são menos extensos quanto aos do ramo ascendente espesso da alça de Henle.

Como os túbulos contorcidos distais são muito mais curtos do que os túbulos contorcidos proximais, em cortes transversais de córtex renal, os túbulos contorcidos proximais aparecem em número muito maior do que os túbulos contorcidos distais. Realmente, em geral é de 7:1 a razão de cortes transversais de túbulos contorcidos proximais para túbulos contorcidos distais circundando qualquer corpúsculo renal.

Geralmente os túbulos contorcidos distais sobem até um pouco de seu próprio corpúsculo renal e drenam para a porção arqueada dos túbulos coletores.

Do mesmo modo que os ramos ascendentes espessos, o túbulo contorcido **distal** é impermeável à água e uréia. Entretanto, no plasmalema basolateral de suas células, uma forte atividade de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase impulsiona bombas de troca sódio-potássio. Assim, respondendo ao hormônio **aldosterona**, estas células podem **reabsorver** ativamente todo o sódio restante (e, passivamente, cloreto) da luz do túbulo para o interstício renal. Além disso, os íons potássio e hidrogênio são secretados ativamente na luz do túbulo controlando, desta maneira, o potássio do fluido extracelular do corpo e a acidez da urina, respectivamente.

Aparelho Justaglomerular

O aparelho justaglomerular tem três componentes: *mácula densa do túbulo distal, células justaglomerulares da arteríola glomerular aferente e células mesangiais extraglomerulares.*

O **aparelho justaglomerular** é constituído pela **mácula densa** do túbulo **distal**, células justaglomerulares da arteríola aferente adjacente (e, ocasionalmente, da eferente), e as células mesangiais extraglomerulares (também denominadas células de **polkissen** e **coxins polares**). Estas estruturas estão ilustradas de modo esquemático na Fig. 19.14.

As células da **mácula densa** são altas, estreitas, claras, com núcleo central (Fig. 19.15; ver Figs. 19.2 a 19.4 e Fig. 19.14). Como essas células são bastante estreitas, seus núcleos, fortemente corados, estão perto uns dos outros; coletivamente, quando observados ao microscópio óptico, eles aparecem como uma área escura. Na microscopia eletrônica, estas células apresentam numerosas microvilosidades, mitocôndrios pequenos e um aparelho de Golgi infranuclear (ver Fig. 19.15).

As **células justaglomerulares (JG)** são células musculares lisas **modificadas**, localizadas na túnica média das arteríolas glomerulares aferentes (e, ocasionalmente, das eferentes). Os núcleos destas células são redondos em vez de alongados. As células JG contêm grânulos específicos, que se demonstrou serem a enzima proteolítica **renina** (ver Fig. 19.15). A **enzima conversora da angiotensina** (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), a **angiotensina I** e a **angiotensina II** também estão presentes nestas células (ver adiante).

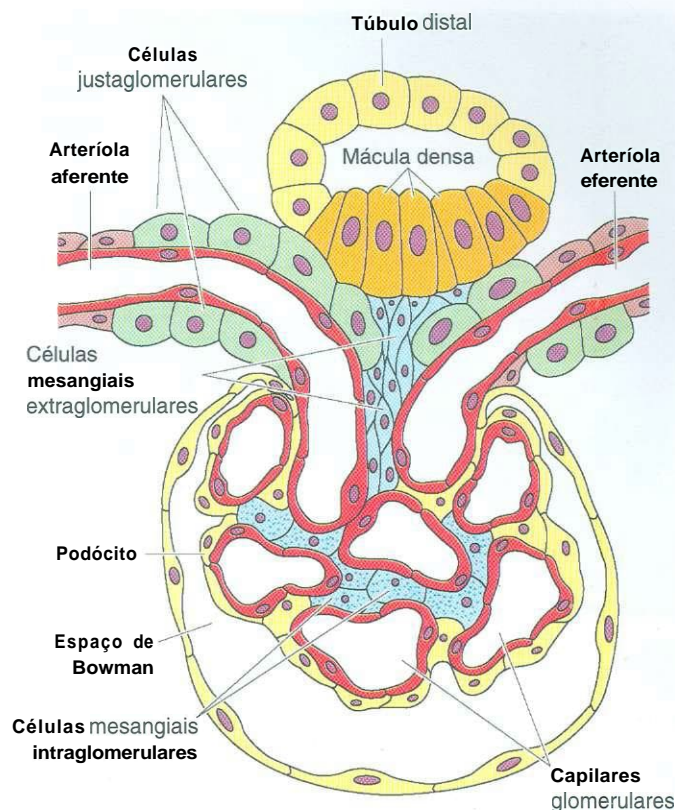


Fig. 19.14 Desenho esquemático do aparelho justaglomerular.

As células JG e as células da mácula densa possuem uma relação geográfica especial porque a lâmina basal, normalmente presente nos epitélios e outros tecidos, está ausente neste ponto, tornando possível um contato íntimo entre as células da mácula densa e as células JG.

As células mesangiais extraglomerulares, o terceiro membro do aparelho justaglomerular, ocupam o espaço delimitado pela arteríola aferente, mácula densa, arteríola eferente e pelo pólo vascular do corpúsculo renal. Ocasionalmente, estas células podem conter grânulos e, provavelmente, são contíguas com as células mesangiais intraglomerulares. O significado funcional do aparelho justaglomerular é discutido adiante.

Túbulos e Coletores

Os túbulos coletores, constituídos por epitélio cubóide simples, transportam e modificam o ultrafiltrado do néfron para os cálices menores do rim.

Os **túbulos coletores** não fazem parte do néfron. Eles têm origem **embrionológica** diferente e é somente em uma fase posterior do desenvolvimento que eles se unem ao **néfron** formando uma estrutura contínua. Os túbulos contorcidos distais de vários néfrons unem-se formando um curto **túbulo arqueado**, que se une como túbulo coletor (Fig. 19.16; ver Fig. 19.11). O ultrafiltrado glomerular que chega ao túbulo coletor é modificado e levado para a papila medular. Os túbulos coletores

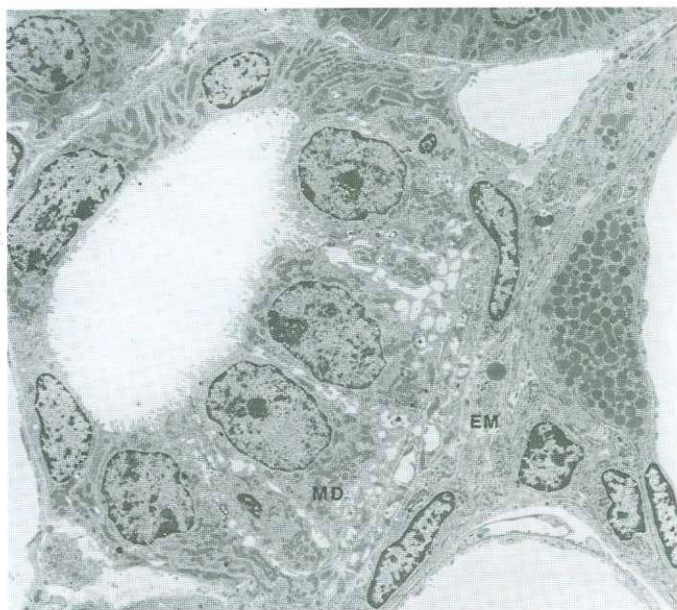


Fig. 19.15 Micrografia eletrônica do aparelho justaglomerular do rim de coelho. A mácula densa (MD), a célula justaglomerular (contendo grânulos elétrondensos) e as células mesangiais extraglomerulares (EM) são visualizadas (2.552X). (De Brenner B M, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

têm cerca de 20 mm de comprimento e possuem três regiões reconhecíveis (ver Fig. 19.1):

- Cortical
- Medular
- Papilar

Os **túbulos coletores corticais** estão situados nos raios medulares e são constituídos por dois tipos de células cubóides (ver Figs. 19.2 e 19.11):

- 1 As **células principais** com núcleos ovais, centrais, alguns mitocôndrios pequenos e microvilosidades curtas dispersas.

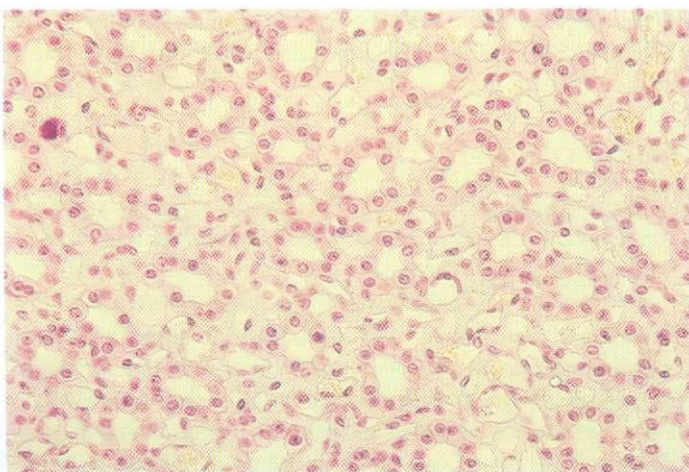


Fig. 19.16 A medula do rim mostra o epitélio cubóide simples dos dutos coletores assim como o epitélio pavimentoso simples dos ramos finos da alça de Henle e as células endoteliais dos vasos retos (270X).

A membrana basal destas células possui numerosas invaginações. Como a membrana lateral das células não apresenta dobras, elas são evidenciadas distintamente na microscopia óptica.

- 2 As **células intercalares** apresentam numerosas vesículas apicais com 50 a 200 nm de diâmetro, micropregas no plasmalema apical e mitocôndrios abundantes. O núcleo destas células é redondo e central.

As funções das células principais são desconhecidas, mas as células intercalares transportam e secretam ativamente íons hidrogênio contra um alto gradiente de concentração, modulando, desta maneira, o equilíbrio ácido-base do corpo.

Os **túbulos coletores medulares** têm um calibre maior, pois são formados pela união de vários túbulos coletores corticais (ver Fig. 19.11). Os túbulos da zona externa da medula são semelhantes aos túbulos coletores corticais apresentando células principais e intercalares, enquanto os túbulos da zona interna da medula têm somente células principais (Fig. 19.17).

Os **túbulos coletores papilares (dutos de Bellini)** são formados pela confluência de vários túbulos coletores medulares. Estes são dutos grandes, com 200 a 300 μ m de diâmetro, e desembocam na área cribrosa da papila renal lançando no cálice menor do rim a urina que transportam. Estes dutos são revestidos somente por células principais colunares.

Os túbulos coletores são impermeáveis à água. Entretanto, na presença do hormônio antidiurético (ADH), eles tornam-se permeáveis à água (e, em certo grau, à uréia). Desta maneira, na ausência de ADH, a urina é copiosa e hipotônica e, na presença de ADH, o volume da urina é baixo e concentrado.



Fig. 19.17 Micrografia eletrônica de um duto coletor do rim de coelho (4.790X). (De Brenner B M, Rector FC: The Kidney, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

Interstício Renal

O interstício renal é formado por tecido conjuntivo muito escasso e delicado, contendo três tipos de células: fibroblastos, macrófagos e células intersticiais.

O rim está envolvido por tecido conjuntivo denso não modelado, com algumas fibras elásticas dispersas entre os feixes de colágeno. Esta cápsula não está firmemente aderida ao córtex abaixo dela. Os vasos sanguíneos entram pelo hilo, percorrem uma capa delgada de tecido conjuntivo, parte da qual provém da cápsula. A região cortical tem somente delicados elementos do tecido conjuntivo, associados principalmente à membrana basal, que envolve os túbulos uriníferos e seus vasos. Os dois componentes celulares do tecido conjuntivo cortical são: **fibroblastos** e células que, provavelmente, são **macrófagos**.

O componente do tecido conjuntivo intersticial da medula é mais extenso do que o encontrado no córtex. Dentro deste tecido conjuntivo há vários componentes dos túbulos uriníferos, assim como da extensa rede vascular localizada na medula. A população de células apresenta três tipos celulares:

- Fibroblastos
- Macrófagos
- Células intersticiais

As **células intersticiais** parecem estar dispostas como os degraus de uma escada, uma em cima da outra, e são mais numerosas entre os dutos coletores retos e entre os dutos de Bellini. As células intersticiais possuem núcleos alongados e numerosas gotículas de gordura. Acredita-se que estas células sintetizam **medulipina I**, uma substância que é convertida no fígado em **medulipina II**, um potente **vasodilatador**, que abaixa a pressão do sangue.

Circulação Renal: Irrigação Arterial

Cada rim recebe 10% do volume total do sangue por minuto, através de um grande ramo da aorta abdominal, denominado artéria renal.

O rim recebe um suprimento de sangue extremamente grande através da grande **artéria renal**, ramo direto da aorta abdominal (ver Fig. 19.1). Antes de entrar no hilo do rim, a artéria renal se bifurca em um ramo anterior e outro posterior, que, por sua vez, se subdividem formando um total de cinco **artérias segmentares**. Os ramos de cada artéria segmentar não se anastomosam com os ramos das outras artérias segmentares. Portanto, quando o fluxo de sangue de uma destas artérias é interrompido, há interrupção da circulação para a região do rim irrigada pelo vaso afetado. Por isso, diz-se que o rim é subdividido em segmentos vasculares, cada segmento sendo suprido por uma artéria específica.

As primeiras subdivisões das artérias segmentares são denominadas **artérias lobares**, uma para cada lobo do rim. Estas, por sua vez, se ramificam formando duas ou três **artérias interlobares**, situadas entre as pirâmides renais e se dirigem para a junção corticomedular. Nesta junção, estas artérias formam uma série de vasos (perpendiculares ao vaso que lhes deu origem) que, em grande parte, permanecem nesta junção ocupan-

do o mesmo plano curvo. Como estas artérias descrevem um leve arco sobre a base de cada pirâmide renal, elas também são denominadas **artérias arqueadas**.

Antes acreditava-se que as artérias arqueadas se anastomosavam uma com a outra, mas estudos mais recentes sugerem que os ramos terminais destas artérias não se unem uns aos outros. Os ramos terminais, como todos os outros ramos das artérias arqueadas, ascendem pelo córtex e formam as **artérias interlobulares**.

As artérias interlobulares sobem pelo labirinto cortical até aproximadamente no meio do espaço entre raios medulares vizinhos. Portanto, eles se situam no interstício entre dois lóbulos. Muitos ramos saem das artérias interlobulares. Estes ramos irrigam os **glomérulos** dos corpúsculos renais e são denominados **arteríolas glomerulares aferentes**. Algumas das artérias interlobulares sobem pelo córtex e perfuram a cápsula do rim. Aí, elas contribuem para a formação do plexo capsular. Entretanto, a maioria das artérias interlobulares termina como arteríola glomerular aferente.

Os **glomérulos** são drenados por outra arteríola, a **arteríola glomerular eferente**. Há dois tipos de arteríolas glomerulares eferentes, as que drenam **glomérulos** de néfrons corticais e as que drenam **glomérulos** de néfrons justamedulares.

As arteríolas glomerulares eferentes originárias de néfrons corticais são curtas e se ramificam formando um sistema de capilares, a **rede de capilares peritubulares**. Este leito capilar irriga todo o labirinto cortical, exceto, obviamente, o glo-

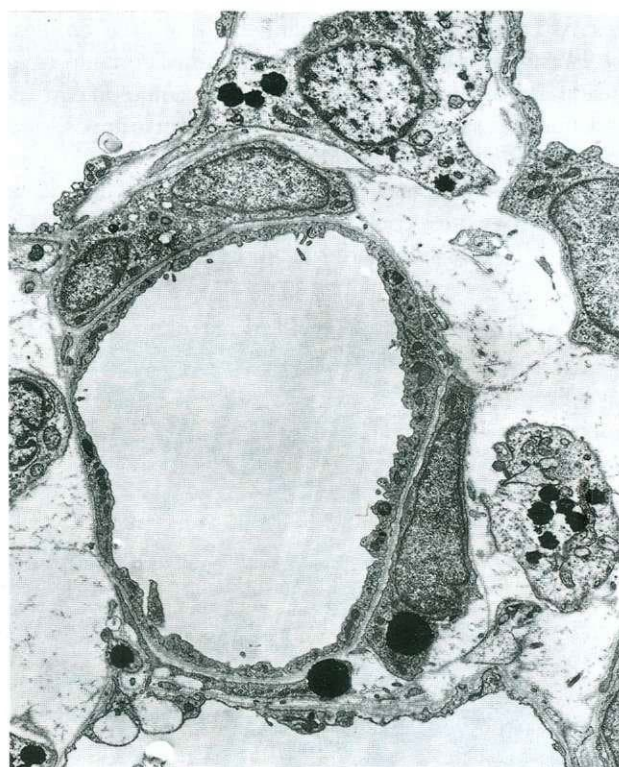


Fig. 19.18 Micrografia eletrônica da artéria reta do rim de rato. (De Takahashi-Iwanaga H: The three-dimensional cytoarchitecture of the interstitial tissue in the rat kidney. Cell Tissue Res 264:269-281, 1991.)

mérulo. Acredita-se que as células endoteliais da rede capilar peritubular (e talvez as células do tecido conjuntivo do córtex e da medula externa) produzam e liberem o hormônio **eritropoetina**.

As arteríolas **glomerulares** eferentes, originárias de glomérulos de néfrons justamedulares, assim como de glomérulos localizados no quadrante inferior do córtex, dão origem, cada uma, a 10 a 25 capilares longos, que formam **alças** semelhantes a grampos para cabelo, que vão para a parte profunda da medula (Figs. 19.18 e 19.19). Seus ramos descendentes são denominados **arteríolas retas**, e seus ramos ascendentes são denominados **veias retas**; com frequência, estes vasos são simplesmente denominados **vasos retos**. A forma semelhante a um grampo de cabelo dos vasos retos, que acompanham intimamente e envolvem os dois ramos da alça de Henle e o túbulo coletor, é essencial para a **fisiologia** do processo de concentração da urina (ver adiante).

Circulação Renal: Drenagem Venosa

As veias arqueadas recebem sangue do córtex vindo das veias estreladas e das veias interlobulares medulares através das veias retas; as veias arqueadas são drenadas pelas veias interlobares, que lançam seu sangue na veia renal.

As **veias retas** deságuam nas **veias arqueadas**, vasos que acompanham o trajeto das artérias de mesmo nome. Desta maneira é drenado o sangue da medula. O sangue cortical é coletado para um sistema de veias subcapsulares estreladas denominadas **veias estreladas**, tributárias das **veias interlobulares**, vasos que também recebem sangue das arteríolas glomerulares eferentes. As veias interlobulares, paralelas às artérias de mesmo nome, lançam seu sangue nas **veias arqueadas**. Portanto, as veias arqueadas drenam sangue tanto da medula como do córtex. As veias arqueadas são tributárias das **veias interlobares**, que se unem, perto do hilo, formando a **veia renal**. Esta veia grande lança seu sangue na veia cava inferior. Notar a ausência de veias lobares e segmentares contrastando com a presença de artérias com este nome no sistema arterial do rim.

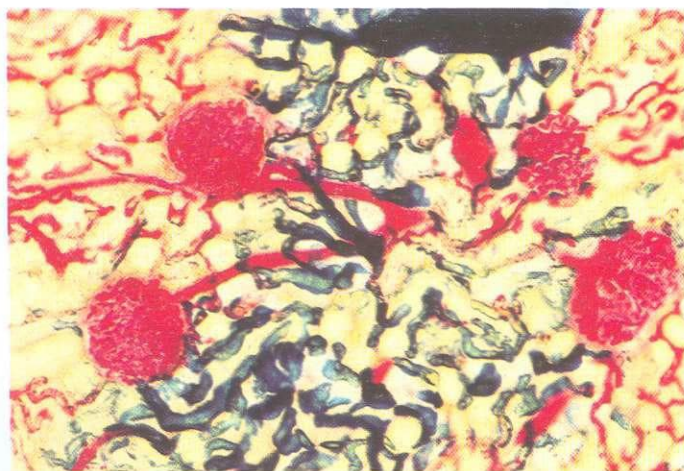


Fig. 19.19 Rim injetado mostrando a rica vascularização do córtex renal (132X).

Suprimento Linfático do Rim

Provavelmente, os vasos linfáticos do rim acompanham as artérias maiores.

O **suprimento linfático** do rim não é totalmente conhecido. Acredita-se que a maioria dos vasos linfáticos acompanhe as grandes artérias. De acordo com a maioria dos pesquisadores, o suprimento linfático do rim pode ser subdividido em **superficial** e **profundo**, localizados na região subcapsular e na medula, respectivamente. Estes dois sistemas podem ou não se unir um como outro perto do hilo, onde formam vários grandes troncos linfáticos. Linfonodos na vizinhança da veia cava e da aorta abdominal recebem linfa dos rins. Há vasos linfáticos do córtex que não acompanham as grandes artérias, mas eles drenam sua linfa para um plexo de vasos linfáticos do hilo.

Inervação Renal

A maior parte das fibras nervosas que chegam ao rim são fibras simpáticas amielínicas, que formam o plexo renal, acompanhando a artéria renal. Provavelmente, os corpos celulares destas fibras estão situados nos plexos aórtico e celíaco. Fibras simpáticas estão distribuídas pelos ramos da árvore arterial renal, e estes vasos são modulados por algumas destas fibras. Fibras simpáticas adicionais chegam ao epitélio dos túbulos renais, às células **justaglomerulares** e intersticiais e da cápsula do rim. Foram descritas fibras sensitivas assim como fibras parasimpáticas (provavelmente do nervo vago).

Funções Gerais do Rim

Os rins participam da excreção, assim como da regulação da composição e do volume do fluido do corpo. Especificamente, eles regulam os componentes solúveis (p.ex., sódio, potássio, cloreto, glicose, aminoácidos) e o equilíbrio ácido-base. Portanto, durante o verão, quando uma grande quantidade de fluido é perdida pela perspiração, o volume da urina produzida é reduzido, e aumenta sua osmolaridade. Durante os meses de inverno, quando é mínima a perda de fluido pela perspiração, aumenta o volume urinário produzido diluindo a urina.

Além disso, os rins excretam produtos terminais **destoxificados**, regulam a **osmolalidade** da urina e secretam substâncias como a eritropoetina, **medulipina I**, **renina** e prostaglandinas.

Finalmente, os rins regulam a pressão arterial e auxiliam a conversão da vitamina D em **diidroxicolecalciferol**, que parece controlar o transporte de cálcio. Apesar de todas estas funções constituírem aspectos importantes da **histofisiologia** renal, neste capítulo somente discutiremos o mecanismo da formação da urina.

Mecanismo da Formação da Urina

Ambos os rins recebem cerca de um quinto do volume total do sangue (1.220 ml) por minuto, e produzem cerca de 1 a 2 ml de urina por minuto.

Os dois rins recebem um grande volume de sangue circulante porque as artérias renais são grandes ramos diretos da

aorta abdominal. A inulina, um polímero da frutose, pode ser usada para medir a **velocidade da filtração glomerular (VFG)**. Estes estudos mostraram que o volume total do sangue circula pelos rins a cada 5 minutos. Portanto, aproximadamente 1.220 ml de sangue entram nos dois rins a cada minuto, dos quais, no homem médio, são formados 125 ml/min de filtrado glomerular. Portanto, 180 L de filtrado glomerular são formados a cada dia, dos quais somente 1,5 a 2 L são excretados como urina. Por isso, diariamente são reabsorvidos pelo menos 178 L pelos rins, e somente cerca de 1% do filtrado glomerular total é excretado.

Filtração pelo Corpúsculo Renal

O componente fluido do sangue passa pela barreira de filtração tornando-se o ultrafiltrado.

Ao passar pela arteríola glomerular aferente e ir para o glomérulo, o sangue encontra uma região de pressão diferencial, na qual a pressão do sangue dentro do capilar é maior do que a pressão do fluido que se opõe a ele no espaço de Bowman; isto força o fluido a passar dos capilares para este espaço. Um fator adicional, a pressão osmótica coloidal das proteínas do sangue, se opõe à passagem do fluido para o espaço de Bowman, mas o efeito líquido, a **força de filtração**, é alta (25 mm Hg). O fluido que passa para o espaço de Bowman é denominado **ultrafiltrado (glomerular)**.

Por causa da **barreira de filtração** de três camadas (célula endotelial, lâmina basal, fenda de filtração ou diafragma), material celular e macromoléculas grandes não conseguem sair do glomérulo; portanto, o ultrafiltrado é semelhante ao plasma (sem as suas macromoléculas). As moléculas maiores que 69.000 Da (p.ex., albumina) ficam presas na lâmina basal. Além do peso molecular, a forma e a carga de uma molécula, assim como o estado funcional da barreira de filtração, influenciam a capacidade de uma molécula de atravessar a barreira de filtração. Como esta barreira possui componentes com carga negativa, as macromoléculas dotadas de carga negativa têm menor capacidade para cruzar a barreira de filtração, em comparação com as moléculas de carga positiva ou neutras.

Reabsorção no Túbulo Proximal

O túbulo proximal é o local de movimento de massa, no qual é conservada uma imensa quantidade de eletrólitos, glicose, aminoácidos e água.

O **ultrafiltrado** sai do espaço de Bowman pelo pólo urinário e entra no túbulo contorcido proximal, onde este fluido começa a ser modificado. O material reabsorvido da luz do túbulo proximal penetra nas células epiteliais do túbulo, das quais é transferido por exocitose para o tecido conjuntivo intersticial. Lá, as substâncias reabsorvidas entram na rica rede de capilares e, desta maneira, retornam ao corpo pela corrente sanguínea.

A maior parte da reabsorção do material do ultrafiltrado ocorre no túbulo proximal. Normalmente, as seguintes quan-

tidades são absorvidas no túbulo proximal: 100% das proteínas, glicose, aminoácidos e creatinina, quase 100% dos íons bicarbonato; de 67% a 80% do sódio e cloreto; e de 67% a 80% da água.

As **bombas de sódio**, movidas pela $\text{Na}^+\text{-K ATPase}$ da membrana plasmática basolateral das células do túbulo proximal, bombeiam sódio para o interstício renal. Este movimento de íons sódio para fora da célula através da membrana basolateral faz com que o sódio presente na luz do túbulo deixe o ultrafiltrado e penetre na célula através da membrana apical da célula. Desta maneira, o movimento líquido de sódio é do ultrafiltrado para o tecido conjuntivo renal. A fim de manter a neutralidade elétrica, íons cloreto acompanham passivamente o sódio. Além disso, a fim de manter o equilíbrio osmótico, a água acompanha o sódio passivamente (por osmose).

Bombas adicionais, que requerem energia, localizadas no plasmalema apical das células do túbulo proximal, transportam aminoácidos e glicose juntamente com o sódio para dentro da célula e depois os liberam no interstício renal. As proteínas, trazidas para a célula por vesículas de pinocitose, são degradadas por enzimas lisossômicas dentro de endossomos tardios.

Por dia, até 140 g de glicose, 430 g de sódio, 500 g de cloreto, 300 g de bicarbonato, 18 g de íons potássio, 54 g de proteínas e aproximadamente 142 L de água são conservados pelos túbulos proximais do rim.

O túbulo proximal também libera algumas substâncias na luz do túbulo. Estas incluem hidrogênio (H^+), amônia, fenol vermelho, ácido hipúrico, ácido úrico, bases orgânicas e etileno-diaminotetraacetato, assim como algumas drogas, como a penicilina.

A Alça de Henle e o Sistema Multiplicador de Contracorrente

A longa alça de Henle do néfron justamedular é responsável pelo estabelecimento do sistema multiplicador de contracorrente.

A **osmolaridade** do ultrafiltrado glomerular é a mesma que a do sangue circulante. Esta osmolaridade não é alterada pelo túbulo proximal, porque água saiu de sua luz em resposta ao movimento de íons. Entretanto, a pressão osmótica da urina formada é diferente da do sangue. O diferencial da pressão osmótica é estabelecido pelas regiões restantes do túbulo urinífero. É interessante observar que a **osmolaridade** e o volume da urina variam, indicando que os rins podem modular estes fatores.

Um gradiente de osmolaridade, crescente da junção corticomedular para a região medular profunda, é mantido no interstício da medula renal. As longas **alças de Henle dos néfrons justamedulares** auxiliam a criar e manter este gradiente osmótico através de um **sistema multiplicador de contracorrente** (Fig. 19.20). As células do ramo descendente fino da alça de Henle são livremente permeáveis à água e sais. Por isso, o movimento da água reage às forças osmóticas em seu microambiente. O ramo ascendente fino é rela-

tivamente impermeável à água, mas os sais podem entrar ou sair do túbulo, dependendo das condições do interstício. Neste ponto (a ser explicado adiante), é importante compreender que a *uréia* entra na luz dos ramos finos da alça de Henle.

O ramo ascendente espesso da alça de Henle é totalmente impermeável à água; entretanto, uma bomba de cloreto retira ativamente íons cloreto da luz dos túbulos e estes íons vão para o interstício. Os íons sódio acompanham passivamente (apesar de ter sido sugerida a presença de uma bomba de sódio) a fim de preservar a neutralidade elétrica. Ao ascender, o ultrafiltrado contém um número cada vez menor de íons; portanto, diminui a quantidade de sais que pode ser transferida para o interstício. Desta maneira é estabelecido um gradiente de concentração de sais no qual a *osmolaridade* intersticial mais alta fica na parte mais profunda da medula, e a osmolaridade do interstício diminui ao aproximar-se do córtex.

Como a medula é fortemente compacta com ramos espessos e finos (ascendentes e descendentes) das alças de Henle e túbulos coletores, o gradiente de osmolaridade estabelecido é difundido e afeta igualmente a todos os túbulos (ver Fig. 19.20).

Por isso, mantendo em mente o antecedente, podemos recapitular os movimentos dos íons e da água, novamente começando com o ultrafiltrado, que, como o estudante deve lembrar, é isotônico com o sangue ao deixar a parte reta do túbulo proximal. Ao descer o ramo descendente fino da alça de Henle, o ultrafiltrado perde água (*reduzindo volume e aumentando a osmolaridade*) ao reagir ao gradiente osmótico do interstício, de modo que o filtrado dentro da luz entra em equilíbrio com o do tecido conjuntivo circundante. Este fluido de osmolaridade alta agora sobe pelo ramo ascendente fino da alça de Henle, que é quase totalmente impermeável à água, mas não aos sais. Assim, o volume do ultrafiltrado não muda (*i.e.*, ao sair do ramo ascendente espesso, o volume do ultrafiltrado é o mesmo de quando entrou), mas a osmolaridade do ultrafiltrado dentro do túbulo se ajusta à osmolaridade do interstício.

Ao entrar no ramo ascendente espesso da alça de Henle, o fluido passa por uma *região* impermeável à água, mas que possui uma bomba de cloreto que remove os íons cloreto da luz, seguidos passivamente (ou talvez também ativamente) por íons sódio. Como a água não pode sair da luz, o ultrafiltrado torna-se *hipotônico* mas seu volume permanece constante, ao subir

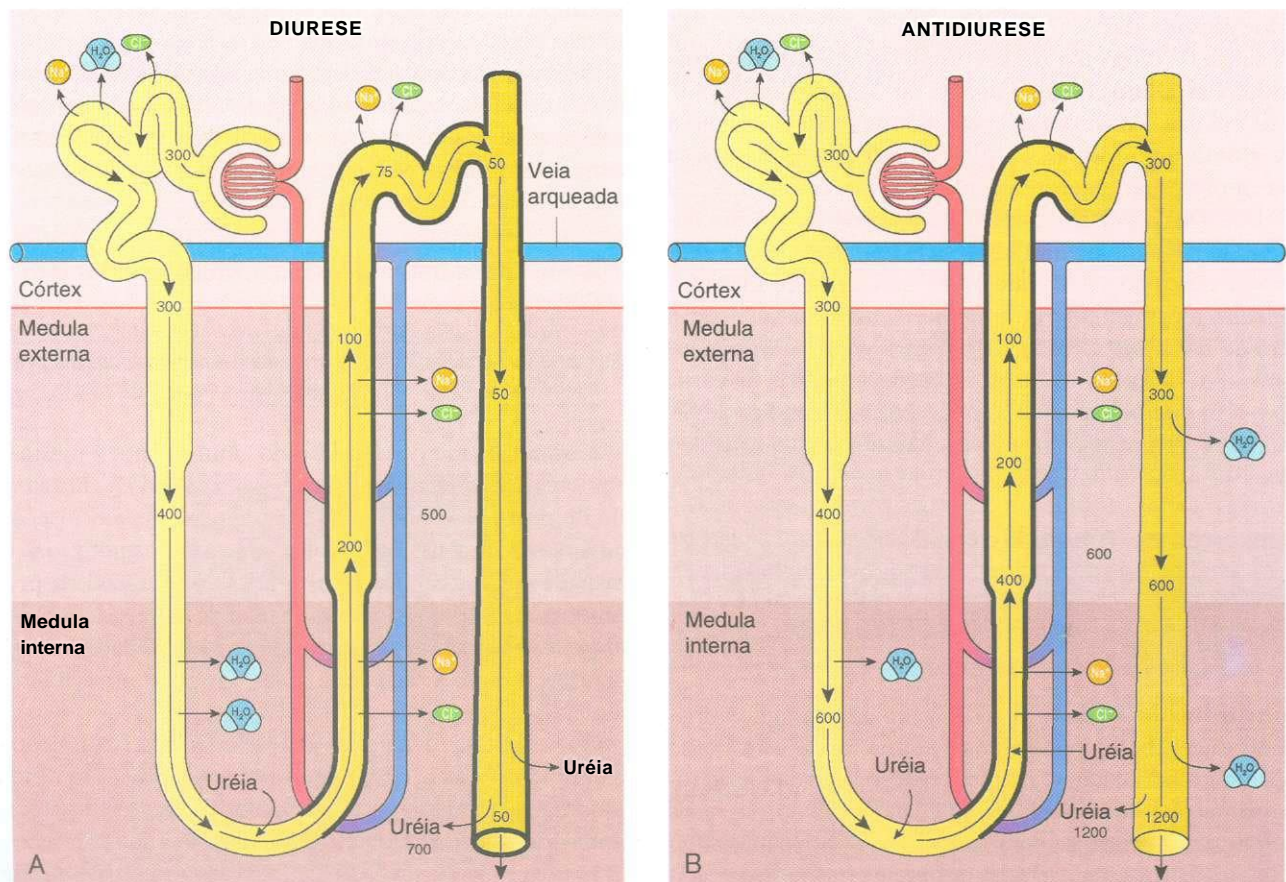


Fig. 19.20 Histofisiologia do túbulo urinífero. A, Na ausência do hormônio antidiurético (ADH) (diurese). B, Em presença de ADH (antidiurese). Os números indicam miliosmols por litro. As áreas contornadas por uma linha grossa indicam que o túbulo é impermeável à água. Em presença de ADH, o túbulo coletor muda tornando-se permeável à água e aumenta a concentração no interstício da medula interna. Neste desenho, o vaso reto foi simplificado para incluir todo o túbulo urinífero (ver Fig. 19.1.)

QUADRO 19.2 Efeitos da Angiotensina II

FUNÇÃO	RESULTADO
Age como potente vasoconstritor	Aumento da pressão do sangue
Facilita a síntese e liberação de aldosterona	Reabsorção de sódio e cloreto da luz do túbulo contorcido distal
Facilita a liberação de A D H	Reabsorção de água da luz do túbulo coletor
Aumenta a sede	Aumento do volume do fluido tecidual
Inibe a liberação de renina	Inibição da retroalimentação
Facilita a liberação de prostaglandinas	Vasodilatação da arteríola glomerular aferente mantendo, assim, a velocidade da filtração glomerular

para o córtex pelo ramo ascendente espesso. O cloreto e o sódio, que foram transferidos da luz do ramo ascendente espesso para o tecido conjuntivo, são responsáveis pelo estabelecimento de um gradiente de concentração no interstício renal da medula externa.

Monitoração do Filtrado pelo Aparelho Justaglomerular

Quando as células da mácula densa detectam uma concentração de sódio baixa no ultrafiltrado, elas induzem as células JG a liberarem a enzima renina, que converte o angiotensinogênio em angiotensina I.

As células da mácula densa provavelmente monitoram o volume e a concentração de sódio do filtrado. Quando a concentração de sódio fica abaixo de um limiar específico, as células da mácula densa fazem duas coisas:

- 1 Elas causam a dilatação das arteríolas glomerulares aferentes aumentando, desta maneira, o fluxo de sangue para o glomérulo.
- 2 Elas instruem as células JG para liberarem a enzima renina na circulação.

A renina converte o **angiotensinogênio**, presente normalmente no sangue, no decapeptídeo **angiotensina I**, um vasoconstritor fraco. Nos capilares dos pulmões, mas também, em menor extensão, nos dos rins e de outros órgãos do corpo, a **enzima conversora da angiotensina (ACE)** converte a angiotensina I em **angiotensina II**, um hormônio octapeptídeo com numerosos efeitos biológicos (Quadro 19.2). Sendo um potente vasoconstritor, a angiotensina II reduz o diâmetro da luz dos vasos **sanguíneos**, contraindo as **arteríolas glomerulares aferentes**, e causando um aumento ainda maior da pressão dentro glomérulo. O aumento da pressão intraglomerular, juntamente com o aumento do volume do fluxo de sangue, resulta no aumento da velocidade da filtração glomerular de um volume maior de sangue. A angiotensina II também induz o córtex da adrenal a liberar **aldosterona**, um hormônio que age primariamente nas células dos túbulos contorcidos distais, aumentando a reabsorção de íons sódio e cloreto.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Uma das causas que contribuem para a **hipertensão essencial crônica** é a presença de níveis elevados de angiotensina II. Antes acreditava-se que níveis elevados de angiotensina II do sangue eram causados pela liberação excessiva de renina pelas células JG do aparelho justaglomerular. Hoje em dia, sabe-se que é o aumento da atividade da enzima conversora da angiotensina, e não a liberação de renina pelo rim, o responsável direto pelo aumento da concentração de angiotensina II.

Retirada de Água e Uréia do Filtrado nos Túbulos Coletores

O hormônio antidiurético (vasopressina) causa a conservação de água e a secreção de uma urina concentrada.

Ao sair do túbulo contorcido distal e entrar no túbulo coletor, o filtrado é hipotônico. Ao passar pela medula para chegar à área cribrosa, o túbulo coletor também está sujeito aos mesmos gradientes de concentração que os ramos ascendente e descendente da alça de Henle. Na ausência do hormônio **antidiurético (ADH, antidiuretic hormone)**, as células do túbulo coletor e, em menor extensão, as do túbulo contorcido distal, são totalmente impermeáveis à água (ver Fig. 19.20). Por isso, o filtrado, ou a urina, não é modificado no túbulo coletor e a urina permanece diluída (**hipotônica**).

Entretanto, sob a influência do A D H, as células do túbulo coletor (e, em animais outros que não o ser humano e macacos, os túbulos contorcidos distais) tornam-se livremente permeáveis à água e uréia. Ao descer pela medula renal no túbulo coletor, o filtrado está sujeito aos gradientes de pressão osmótica estabelecidos pelas alças de Henle e pelos vasos retos, e a água sai da luz dos túbulos coletores indo para o interstício. Portanto, em presença de A D H, a urina, torna-se concentrada e **hipertônica**.

Além disso, a concentração de uréia torna-se extremamente alta na luz do túbulo coletor e, em presença de A D H, ela

vai, passivamente, para o interstício da medula interna. Assim, grande parte do gradiente de concentração do interstício renal da medula interna é causado pela presença de uréia e não de sódio e cloreto.

Vasos Retos e o Sistema de Trocas Contracorrente

O diâmetro da luz do ramo arterial dos vasos retos é menor que o do ramo venoso; ambos os ramos são livremente permeáveis aos eletrólitos e água.

Os vasos retos auxiliam a manter o gradiente osmótico da medula, pois ambos os ramos, arterial e venoso, são livremente permeáveis à água e aos sais (Fig. 19.21). Além disso, o diâmetro da luz do ramo arterial é menor do que o do ramo venoso. Por isso, ao passar pelo ramo arterial, o sangue perde água e ganha sais, e ao retornar pelo ramo venoso, ele perde sais e ganha água, agindo, desta maneira, como um **sistema de trocas contracorrente**.

Este mecanismo garante a manutenção do sistema de gradientes osmóticos sem perturbações, pois a **osmolaridade** do sangue nos vasos está mais ou menos em equilíbrio com a do interstício. Entretanto, o volume de sais e de fluido trazido pelo ramo arterial é menor do que o retirado pelo ramo venoso. Este sistema de trocas causa a reabsorção de sal e água (retorno para o corpo) por causa do gradiente de concentração da medula renal.

A estrutura e a função das várias regiões do túbulo urinífero são mostradas no Quadro 19.3.

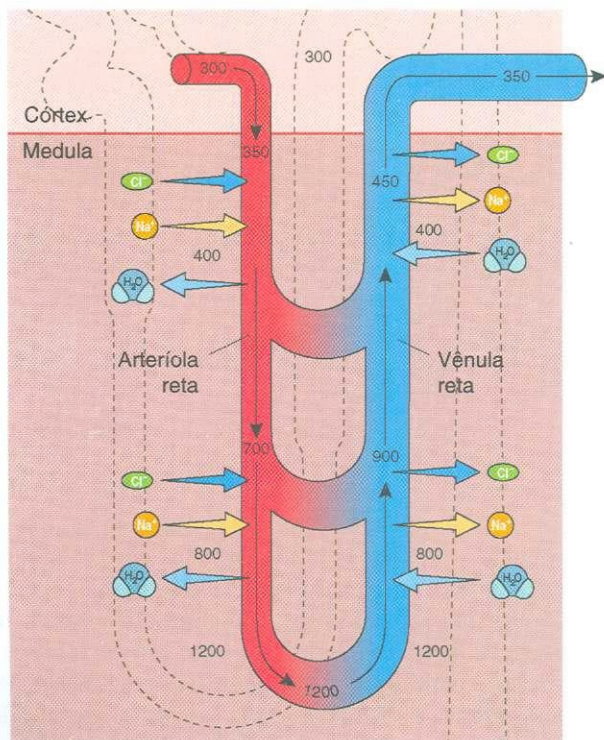


Fig. 19.21 **Histofisiologia dos vasos retos.** Os números representam miliosmols por litro. O diâmetro da arteríola reta é menor que o da vênula reta.

VIAS EXCRETORAS

As vias excretoras do sistema urinário são constituídas pelos cálices menores e maiores, pelve do rim, ureter, uma bexiga e uma uretra.

Cálices

Cada cálice menor recebe urina da papila renal de uma pirâmide renal; até quatro cálices menores podem lançar sua urina em um cálice maior.

A papila renal de cada pirâmide renal se encaixa em um **cálice menor**, uma câmara afunilada na **área cribrosa**, que recebe a urina proveniente dos dutos de Bellini (ver Fig. 19.1). A parte do ápice da pirâmide que se projeta no cálice menor está coberta por **epitélio de transição**, que age como barreira separando a urina do tecido conjuntivo do interstício subjacente. Sob a lâmina própria há uma delgada capa muscular totalmente composta por músculo liso. Esta camada muscular impulsiona a urina para um **cálice maior**, um de três ou quatro câmaras afuniladas maiores, que coletam urina de dois a quatro **cálices menores**. Os cálices maiores têm estrutura semelhante à dos cálices menores, assim como à da região proximal, expandida, dos ureteres, a **pelve renal**. As paredes das vias excretoras se espessam dos cálices menores para a bexiga.

Ureter

O ureter conduz a urina dos rins para a bexiga.

Cada **ureter** tem cerca de 3 a 4 mm de diâmetro, aproximadamente 25 a 30 cm de comprimento, e perfura a base da bexiga. Os ureteres são tubos ocos constituídos por:

- Uma mucosa, que reveste a luz
- Uma camada muscular (*muscularis*)
- Uma cobertura fibrosa de tecido conjuntivo

A **mucosa** do ureter apresenta várias dobras, que se projetam na luz quando o ureter está vazio, mas estão ausentes quando o ureter está distendido. O **revestimento de epitélio de transição**, com três a cinco células de espessura, cobre uma camada de tecido conjuntivo fibroelástico não modelado, que constitui a **lâmina própria**. Como sempre, o epitélio está separado da lâmina própria por uma lâmina basal.

A **muscular** da uretra é composta por duas camadas de células musculares lisas, dificilmente dissociáveis. A disposição destas camadas é oposta à encontrada no trato digestivo, pois a camada externa é circular enquanto a camada interna é longitudinal. Esta disposição ocorre nos dois terços proximais do ureter, mas, no terço inferior perto da bexiga, uma terceira camada muscular, cujas fibras estão orientadas longitudinalmente, é acrescentada à capa muscular existente. Portanto, no terço inferior do ureter, a orientação das fibras muscula-

QUADRO 19.3 Estrutura e Função do Túbulo Urinífero

REGIÃO DO TÚBULO URINÍFERO	FUNÇÕES PRINCIPAIS	COMENTÁRIOS VARIADOS
Corpúsculo Renal: Epitélio pavimentoso simples, lâminas basais fundidas, podócitos	Filtração	Barreira de filtração: célula endotelial, lâminas basais fundidas, fendas de filtração
Túbulo Proximal: Epitélio cubóide simples	Reabsorção de 67% a 80% de água, sódio e cloreto (reduzindo o volume do ultrafiltrado); reabsorção de 100% das proteínas, aminoácidos, glicose e bicarbonato	Bomba de sódio na membrana basolateral; ultrafiltrado é isotônico com o sangue
Ramo Descendente Fino da Alça de Henle: Epitélio pavimentoso simples	Totalmente permeável à água e sais (reduzindo o volume do ultrafiltrado)	O ultrafiltrado é hipertônico em relação ao sangue; a uréia entra na luz do túbulo
Ramo Ascendente Fino da Alça de Henle: Epitélio pavimentoso simples	Impermeável à água, permeável aos sais; sódio e cloreto saem do túbulo e vão para o interstício renal	O ultrafiltrado é hipertônico em relação ao sangue; a uréia deixa o interstício renal e vai para a luz do túbulo
Ramo Ascendente Espesso da Alça de Henle: Epitélio cubóide simples	Impermeável à água; cloreto e sódio saem do túbulo e vão para o interstício renal	O ultrafiltrado torna-se hipotônico em relação ao sangue; a bomba de cloreto na membrana basolateral da célula é responsável pelo estabelecimento de um gradiente osmótico no interstício da medula externa
Mácula Densa: Células colunares simples	Monitora o nível de sódio e o volume do ultrafiltrado na luz do túbulo distal	Está em contato e se comunica com as células justaglomerulares
Células Justaglomerulares: Células musculares lisas modificadas	Sintetizam renina e a liberam no sangue	A renina inicia a reação para a formação da angiotensina II (ver Quadro 19.2)
Túbulo Contorcido Distal: Epitélio cubóide simples	Responde à aldosterona reabsorvendo sódio e cloreto para a luz	O ultrafiltrado torna-se mais hipotônico (em presença de aldosterona); bomba de sódio na membrana basolateral; o potássio é secretado na luz
Túbulo Coletor: Epitélio cubóide simples	Em presença de ADH, água e uréia saem da luz e vão para o interstício renal	A urina torna-se hipertônica em presença de ADH; a uréia do interstício é responsável pelo gradiente de concentração no interstício da medula interna

ADH, hormônio antidiurético.

res é longitudinal externa, circular média, e longitudinal interna.

A **capa fibrosa externa** do ureter não tem nenhuma característica distintiva. Nas suas porções terminais, proximal e **distal**, ela se funde com a cápsula do rim e com o tecido conjuntivo da parede da bexiga, **respectivamente**. Ao contrário do que se espera, a urina não desce pelo ureter por causa da força da gravidade; pelo contrário, é a contração muscular da parede do ureter que cria ondas semelhantes ao peristaltismo, estas levam a urina para a bexiga. Quando os ureteres perfuram o aspecto posterior da base da bexiga, uma aba da mucosa, semelhante a uma válvula, cobre o orifício do ureter impedindo o refluxo da urina da bexiga para os ureteres.

Bexiga

A bexiga armazena a urina até esta estar pronta para ser esvaziada.

A **bexiga** é, essencialmente, um órgão de armazenamento da urina até a pressão tornar-se **suficientemente** alta para induzir o impulso da **micção**. Sua mucosa também age como barreira osmótica entre a urina e a lâmina própria (Fig. 19.22). A mucosa da bexiga apresenta numerosas dobras, que desaparecem quando a bexiga fica **distendida** pela urina. Quando a bexiga está distendida, as **células** do epitélio de transição, grandes, redondas e em **forma de domo**, se estendem e mudam sua forma tornando-se achatadas.

A acomodação da forma da célula é feita por uma característica exclusiva do plasmalema da **célula do epitélio de transição** que possui um mosaico de regiões especializadas, rígidas, espessadas, as **placas**, espalhadas entre **regiões interplacas**, normais, da membrana celular. Quando a bexiga está vazia, as regiões das placas ficam dobradas formando contornos angulares, irregulares, que desaparecem quando a célula é distendida. Estas regiões de placas rígidas, ancoradas a filamentos intracitoplasmáticos, assemelham-se a junções comunicantes, mas esta semelhança é somente superficial.

Estas placas parecem ser impermeáveis à água e sais; portanto, estas células agem como uma barreira osmótica entre a urina e a lâmina própria subjacente. As células superficiais do epitélio de transição são unidas por desmossomos e, possivelmente, por junções de oclusão, que também ajudam a estabelecer a barreira osmótica impedindo a passagem de fluido entre as células.

A região triangular da bexiga, cujos ápices são os orifícios dos dois ureteres e da uretra, é denominada **trígono**. A mucosa do trígono sempre é lisa e nunca forma dobras. A origem embriológica do trígono difere do resto da bexiga.

A lâmina própria da bexiga pode ser subdividida em duas camadas: uma mais *superficial*, de tecido conjuntivo denso, não modelado, e uma camada *mais profunda* de tecido conjuntivo mais frouxo composto por uma mistura de fibras de colágeno e elásticas. A lâmina própria não contém glândulas, exceto na região que circunda o orifício da uretra, na qual podem ser encontradas **glândulas mucosas**. Geralmente estas glândulas

estendem-se somente até a camada superficial da lâmina própria. Elas secretam um fluido claro, **viscoso**, que, aparentemente, **lubrifica** o orifício da uretra.

A capa muscular da bexiga é composta por três camadas de músculo liso, entrelaçadas, que somente podem ser dissociadas na região do colo da bexiga. Neste local, elas estão dispostas em uma camada longitudinal interna, delgada, uma camada circular média, espessa, e uma camada longitudinal externa, delgada. A camada circular média forma o **músculo do esfíncter interno** em torno do orifício interno da uretra.

A adventícia da bexiga é composta por tecido conjuntivo denso não modelado contendo uma quantidade generosa de fibras elásticas. Algumas regiões da adventícia estão cobertas por uma serosa, uma dobra do peritônio sobre a parede da bexiga, enquanto as outras regiões podem estar envolvidas por gordura.

Uretra

A uretra transporta a urina da bexiga para o meio externo do corpo.

A bexiga é drenada por uma estrutura tubular, única, a **uretra**, que se comunica com o meio externo tornando possível a eliminação da urina produzida pelo corpo. Ao cruzar o **períneo**, fibras musculares esqueléticas formam o **músculo do esfíncter externo**, que envolve a uretra. Este músculo torna possível o controle voluntário da micção. A uretra do homem é mais comprida do que a da mulher e tem uma função dupla, pois age como via de excreção da urina e do sêmen.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A perda do controle voluntário do **músculo do esfíncter externo** da uretra causa **incontinência urinária**, uma condição que afeta primariamente mulheres mais idosas.

Uretra Feminina

A uretra feminina tem cerca de 4 a 5 cm de comprimento e 5 a 6 mm de diâmetro. Ela se estende da bexiga até o orifício externo da uretra logo acima e anterior à abertura da vagina. Normalmente, a luz fica colabada, exceto durante a micção. Ela é revestida por **epitélio de transição**, perto da bexiga, e por **epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado**, no resto de seu comprimento. Dispersos pelo epitélio, há porções de epitélio colunar pseudoestratificado. A mucosa está disposta em dobras alongadas por causa da organização da **lâmina própria** fibroelástica. Ao longo de toda a extensão da uretra, há numerosas **glândulas de Littré**, claras, secretoras de muco.

Uma delgada capa **erétil**, vascular envolve a mucosa assemelhando-se ao corpo esponjoso do homem. A camada muscular da uretra é contínua com a da bexiga, mas é constituída por somente duas camadas de músculo liso, uma longitudinal, in-

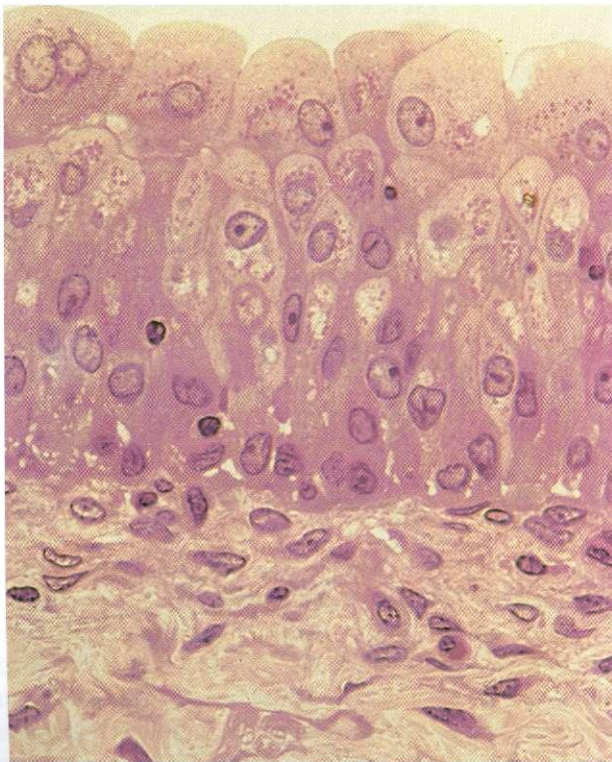


Fig. 19.22 Fotomicrografia do epitélio de transição da bexiga de macaco (540X).

terna, e outra circular, externa. Ao perfurar o **períneo** (diafragma urogenital), um esfíncter de músculo esquelético a envolve e torna possível o controle voluntário da micção.

Uretra Masculina

A uretra masculina tem de 15 a 20 cm de comprimento e suas três regiões são nomeadas de acordo com as estruturas pelas quais ela passa.

- 1 A **uretra prostática**, com 3 a 4 cm de comprimento, fica totalmente dentro da próstata. Ela é revestida por epitélio de transição e nela se abrem muitos pequenos dutos da próstata, o **utrículo** prostático (um homólogo rudimentar do útero) e o par de dutos ejaculadores.
- 2 A **uretra membranosa** tem somente 1 a 2 cm de comprimento. Este segmento recebe este nome por passar pela membrana perineal (diafragma urogenital). Ela é revestida

por epitélio colunar estratificado no qual estão dispersas áreas de epitélio colunar pseudoestratificado.

- 3 A **uretra esponjosa (uretra peniana)**, a porção mais longa da uretra (15 cm de comprimento), passa por toda a extensão do pênis, terminando na ponta da glândula peniana como o orifício externo da uretra. Este segmento recebe seu nome por estar localizado no corpo esponjoso. Ele é revestido por epitélio colunar estratificado entremeado com áreas de epitélio colunar pseudoestratificado e pavimentoso estratificado não queratinizado. A porção terminal, dilatada, da uretra na **glândula peniana** (a **fossa navicular**) é revestida por epitélio **pavimentoso** estratificado não queratinizado.

A **lâmina própria** de todas as três regiões é composta por tecido conjuntivo fibroelástico **com** um rico suprimento vascular. Ela contém numerosas **glândulas de Littré**, cuja secreção mucosa **lubrifica** o revestimento epitelial da uretra.

Sistema Reprodutor Feminino

20

O **sistema reprodutor feminino** é constituído pelos órgãos reprodutores internos (dois **ovários**, dois **ovidutos**, útero e vagina) (Fig. 20.1) e pela **genitália externa**, (**clitóris**, grandes lábios e pequenos lábios).

Os órgãos reprodutores têm um desenvolvimento incompleto e permanecem em estado de repouso até os **hormônios gonadotróficos**, secretados pela hipófise, sinalizarem o início da puberdade. Depois disso, ocorrem muitas mudanças em todo o sistema reprodutor, incluindo maior diferenciação dos órgãos reprodutores culminando na **menarca**, o primeiro fluxo menstrual, que pode ocorrer entre os 9 e os 15 anos de idade, com uma média de idade de 12,7 anos. Depois do primeiro fluxo menstrual, o ciclo menstrual, que envolve muitas mudanças hormonais, **histológicas** e **psicológicas**, se repete a cada mês (28 dias) durante todos os anos reprodutivos exceto quando interrompido por uma gravidez. Quando uma mulher se aproxima do fim de seus anos reprodutivos, seus ciclos menstruais tornam-se menos regulares, sendo que mudanças dos sinais hormonais e neurológicos dão início à **menopausa**. Eventualmente, cessam os ciclos menstruais; depois da menopausa, ocorre uma involução limitada dos órgãos reprodutores. Portanto, o sistema reprodutor feminino é controlado por uma orquestração complexa de fatores hormonais, neurológicos e psicológicos.

Apesar de as glândulas mamárias não serem consideradas parte do sistema reprodutor feminino, sua **fisiologia** e **função** estão tão intimamente associadas ao sistema reprodutor que elas são discutidas neste capítulo.

OVÁRIO

O ovário, coberto pelo epitélio germinativo, está dividido, de um modo indistinto, em córtex e medula.

O **ovário**, situado na **pelve**, tem forma de amêndoa com 3 cm de comprimento, 1,5 a 2 cm de largura e 1 cm de espessura. O ovário está preso ao ligamento largo do útero pelo **mesovário**, uma dobra especial do peritônio, que leva vasos sanguíneos ao ovário (ver Fig. 20.1).

O epitélio superficial que cobre o ovário, denominado **epitélio germinativo**, é uma modificação do peritônio. Antes, acreditava-se que este epitélio cuboide baixo, derivado do **epitélio mesotelial**, dava origem às células germinativas; este nome persiste apesar de, hoje em dia, se saber que isto não é verdadeiro. Imediatamente abaixo deste epitélio fica a **túnica albugínea**, uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado, pouco vascularizado, cujas fibras colágenas estão orientadas paralelamente à superfície do ovário. O ovário está subdividido em **córtex**, altamente celular, e **medula** constituída principalmente por tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado. Os vasos **sanguíneos** da medula provêm das artérias **ovarianas**. Entretanto, histologicamente não é bem definido o limite entre o córtex e a medula.

Córtex do Ovário

O córtex do ovário é constituído por um estroma de tecido conjuntivo, que contém os folículos ovarianos em vários estágios de desenvolvimento.

O **córtex do ovário** é constituído por uma estrutura de tecido conjuntivo, o **estroma**, que contém **células do estroma**, semelhantes a fibroblastos, assim como os **folículos ovarianos**, em vários estágios de desenvolvimento (Fig. 20.2A).

As células germinativas primordiais, denominadas **ovogônias**, formam-se no **saco vitelino**, pouco depois do primeiro mês de gestação. Elas passam por várias divisões **mitóticas** e, durante a 6.^a semana após a fertilização, migram para as cristas germinativas povoando o córtex do ovário em desenvolvimento. Nas cristas, elas continuam a passar por divisões mitóticas até perto do fim do 5.^o mês fetal. Nesta época, cada ovário contém de 5 milhões a 7 milhões de ovogônias. Cerca de 1 milhão de ovogônias tornam-se envolvidas por células foliculares e sobrevivem até a época do nascimento. As ovogônias restantes não formam folículos. Em vez disso, elas sofrem **atresia**, isto é, degeneram e morrem.

As ovogônias que sobrevivem são denominadas **ovócitos primários** (Fig. 20.3). Estas células entram na **fase da prófase**

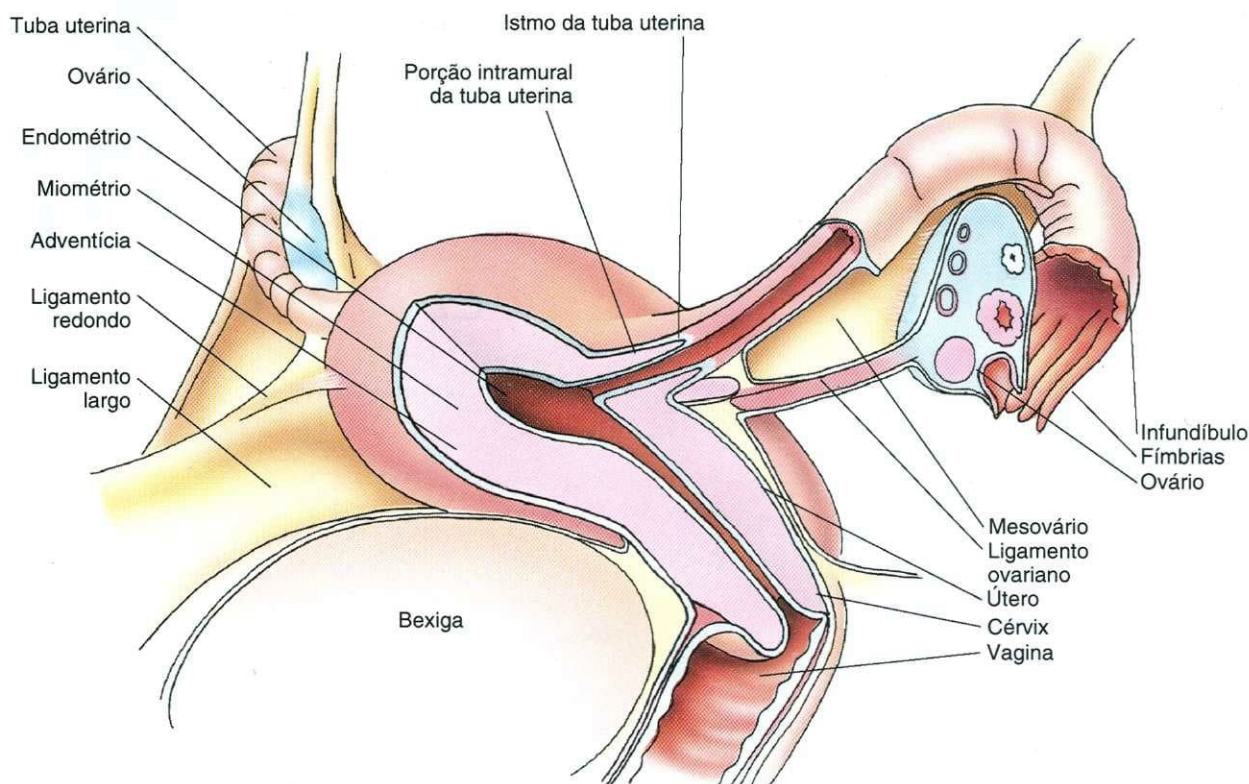


Fig. 20.1 Desenho esquemático do trato reprodutor feminino.

da **meiose I**. Esta meiose é interrompida no estágio diplóteno por fatores parácrinos tais como a **substância inibidora da meiose**, produzida pelas células da granulosa. Os ovócitos primários permanecem neste estágio até pouco antes da ovulação, quando a **substância indutora da meiose**, em resposta a uma elevação do nível do **hormônio luteinizante (LH)**, os induz a completar sua divisão **meiótica**.

Do milhão de ovogônias que sobrevivem formando folículos primários, 600.000 ficam atréticos durante a década de vida seguinte, e, na menarca, uma mulher jovem possui somente cerca de 400.000 folículos. Em geral, a ovulação ocorrerá a cada 28 dias durante os próximos 30 a 40 anos, um ovócito sendo liberado a cada mês, perfazendo um total de cerca de 450 ovócitos liberados durante o período reprodutivo. Os folículos restantes degeneram e morrem durante este período de tempo.

Desenvolvimento do Fenótipo Sexual Durante a Embriogênese

O desenvolvimento natural do fenótipo é feminino.

Durante a fase inicial da **embriogênese**, na ausência de testosterona e do hormônio antimileriano, o desenvolvimento natural do fenótipo é **feminino**. A ausência de testosterona torna impossível o desenvolvimento dos ductos de Wolff, os precursores do trato genital masculino, enquanto a ausência do hormônio antimileriano torna possível o desenvolvimento dos ductos de Müller, os precursores do trato genital feminino.

O Córtex do Ovário e o Início da Puberdade

A liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas é a principal responsável pelo início da puberdade.

Antes do início da puberdade, todos os folículos do córtex do ovário estão no estágio de **folículo primordial**. O **decapeptídeo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, gonadotropin-releasing hormone)**, também denominado **hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone)** produzido pelos neurônios neurosecretores do núcleo arqueado do hipotálamo, desempenha uma função importante no processo que dá início à puberdade. É interessante observar que a liberação de GnRH é pulsátil, ocorrendo aproximadamente a cada 90 minutos, e que sua **meia-vida** no sangue é de somente cerca de 2 a 4 minutos. Esta liberação pulsátil de GnRH é um pré-requisito não somente para o início da menarca, mas também para a manutenção dos ciclos ovulatórios e menstruais normais durante toda a vida reprodutiva da mulher.

A liberação pulsátil de GnRH leva a uma liberação pulsátil semelhante de gonadotrofinas (**hormônio folículo-estimulante [FSH, follicle-stimulating hormone]**, e de **LH**) pelas células basófilas da hipófise anterior, que culmina com o início do desenvolvimento folicular e do ciclo ovulatório. A seguir descrevemos o ciclo ovulatório, o desenvolvimento folicular e as inter-relações hormonais.

Folículos

Ovarianos

Os folículos ovarianos passam por quatro estágios de desenvolvimento: primordial, primário, secundário e de Graaf.

Os **folículos do ovário** estão envolvidos pelo estroma e são constituídos por um **ovócito primário** e por **células foliculares** associadas a ele dispostas em uma única camada esférica, ou várias camadas concêntricas, em torno do ovócito primário. As células foliculares, de um modo semelhante ao epitélio germinativo, originam-se do **epitélio mesotelial** e, possivelmente, também de uma segunda fonte, os cordões sexuais primitivos do **mesonefro**, um precursor do metanefro, a estrutura que dá origem ao rim definitivo.

São identificados quatro estágios do desenvolvimento dos folículos, com base no crescimento do folículo e no desenvolvimento do ovócito (Quadro 20.1; ver Fig. 20.2B):

- Folículos *primordiais*
- Folículos *primários* unilamelares ou multilamelares
- Folículos *secundários* (com **antro**)
- Folículos *de Graaf* (maduros)

O desenvolvimento dos folículos primários não depende de FSH; a diferenciação e a proliferação das células foliculares são induzidos por fatores locais, ainda não caracterizados, secretados por células do ovário. Entretanto, os folículos secundários e os posteriores estão sob a influência do FSH. Usualmente, o desenvolvimento dos folículos culmina com a liberação de um único ovócito (**ovulação**).

Folículos Primordiais

Os folículos primordiais, constituídos por uma camada única de células foliculares achatadas que envolvem o ovócito primário, estão separados do estroma do ovário por uma membrana basal.

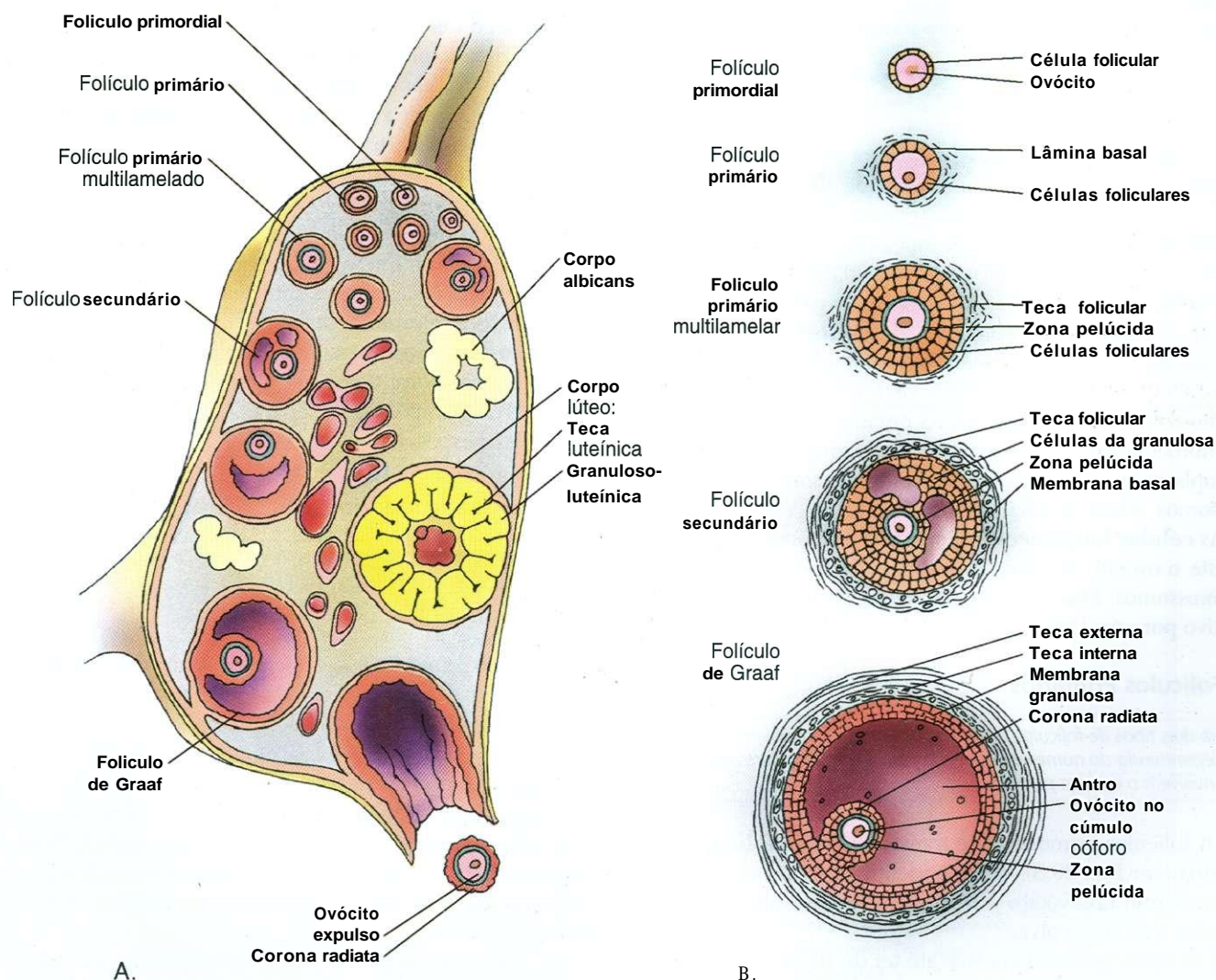


Fig. 20.2 Diagrama da estrutura do ovário e do desenvolvimento dos folículos.



Fig. 20.3 Micrografia óptica do córtex do ovário mostrando principalmente folículos primordiais (P), que são ovócitos primários envolvidos por células foliculares (270X).

Os **folículos primordiais**, os folículos mais primitivos, são abundantes antes do nascimento, depois do que seu número diminui. O folículo primordial é constituído por um **ovócito primário** circundado por uma única camada de **células foliculares** achatadas (Fig. 20.4; ver Fig. 20.3).

O **ovócito primário** (parado na fase da prófase da meiose I) é uma célula esférica com cerca de 25 μm de diâmetro. Ele tem um núcleo grande e excêntrico contendo um único nucléolo. O nucleoplasma parece vesiculoso por causa dos cromossomos não espiralados. As organelas incluem numerosos mitocôndrios, complexos de Golgi abundantes, retículo endoplasmático granular (REG) contendo somente alguns ribossomos, e lamelas anulares ocasionais.

As **células foliculares** pavimentosas circundam completamente o ovócito primário e prendem-se umas às outras por **desmossomos**. Elas estão separadas do estroma de tecido conjuntivo por uma lâmina basal.

Folículos Primários

Há dois tipos de folículos primários, unilamelar e multilamelar, dependendo do número de camadas de células foliculares que envolvem o ovócito primário.

Os folículos primordiais se transformam em **folículos primários** (ver Fig. 20.3), que são identificados pelas mudanças que ocorrem no ovócito primário nas células foliculares e no estroma que os envolve.

O **ovócito primário** cresce até ter de 100 a 150 μm de diâmetro e contém um núcleo grande (algumas vezes denominado **vesícula germinativa**). Vários complexos de Golgi es-

tão dispersos pela célula, o REG torna-se rico em ribossomos, ribossomos livres são abundantes e os mitocôndrios são numerosos e dispersos por toda a célula.

As **células foliculares** tornam-se **cubóides**. Enquanto uma única camada de células foliculares envolve o ovócito, o folículo é denominado **folículo primário unilamelar**. Quando as células foliculares proliferam e se estratificam formando várias camadas de células em torno do ovócito primário, o folículo passa a ser denominado **folículo primário multilamelar**, e as células foliculares são mais comumente denominadas **células da granulosa**. A atividade **proliferativa** das células da granulosa é induzida pela **ativina**, uma molécula sinalizadora produzida pelo ovócito primário.

Durante este estágio, aparece uma substância **amorfa** (a **zona pelúcida**) separando o ovócito das células foliculares que o envolvem. A zona pelúcida é constituída por três glicoproteínas diferentes, ZP_1 , ZP_2 e ZP_3 , secretadas pelo ovócito. Microvilosidades do ovócito e prolongamentos das células foliculares invadem a zona pelúcida, entram em contato uns com os outros, e formam junções comunicantes através das quais as células se comunicam durante o desenvolvimento do folículo.

Células do estroma começam a organizar-se em torno do folículo primário multilamelar formando a **teca interna**, constituída principalmente por uma camada celular ricamente vascularizada, e a **teca externa**, constituída principalmente por tecido conjuntivo fibroso. As células que constituem a teca interna possuem **receptores para LH** em seu plasmalema, e estas células assumem características ultra-estruturais de células produtoras de esteróides. Seu citoplasma acumula numerosas gotículas de lipídio, tem retículo endoplasmático liso abundante, e as cristas de seus mitocôndrios são tubulosas. Estas células da teca interna produzem o hormônio sexual masculino, **androstenediona**, que penetra nas células da granulosa, onde a enzima **aromatase** o converte no estrógeno **estradiol**. As células da granulosa estão separadas da teca interna por uma lâmina basal espessada.

Folículos Secundários (com Antro)

Os folículos secundários são semelhantes aos folículos primários exceto pela presença de um acúmulo de líquido folicular entre as células da granulosa.

O folículo primário multilamelar continua a desenvolver-se e a aumentar de tamanho, podendo chegar a até 200 μm de diâmetro. Forma-se um grande folículo esférico com numerosas camadas de células da granulosa em torno do ovócito primário (cujo tamanho permanece constante). Dentro da massa de células da granulosa, formam-se vários espaços intercelulares, que se tornam preenchidos com um fluido denominado **líquido folicular**. Uma vez observada a presença do líquido folicular, o folículo passa a constituir um **folículo secundário** (Fig. 20.5; ver Fig. 20.2B).

A continuação da proliferação das células da granulosa do folículo secundário depende do FSH liberado pelas células basófilas da hipófise anterior. Sob a influência do FSH, aumenta

QUADRO 20.1 Estágios do Desenvolvimento dos Folículos do Ovário

ESTÁGIO	DEPENDENTE DE FSH	OVÓCITO	ZONA PELÚCIDA	CÉLULAS FOLICULARES OU DA GRANULOSA	LÍQUIDO FOLICULAR	TECA INTERNA	TECA EXTERNA
Folículo primordial	Não	Ovócito primário	Ausente	Uma camada de células achatadas	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primário unilamelar	Não	Ovócito primário	Presente	Uma camada de células cubóides	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primário multilamelar	Não	Ovócito primário	Presente e as microvilosidades do ovócito primário formam junções comunicantes com os prolongamentos das células da corona radiata	Várias camadas de células foliculares (agora denominadas células da granulosa)	Ausente	Presente	Presente
Folículo secundário	Sim	Ovócito primário	Presente com junções comunicantes	Formam-se espaços entre as células da granulosa	Acumula-se nos espaços entre as células da granulosa	Presente	Presente
Folículo de Graaf	Sim, até tornar-se o folículo dominante	Ovócito primário envolvido pela corona radiata no cúmulo oóforo	Presente com junções comunicantes	Formam a membrana granulosa e o cúmulo oóforo	Enche o antro	Presente	Presente

FSH, hormônio folículo-estimulante.

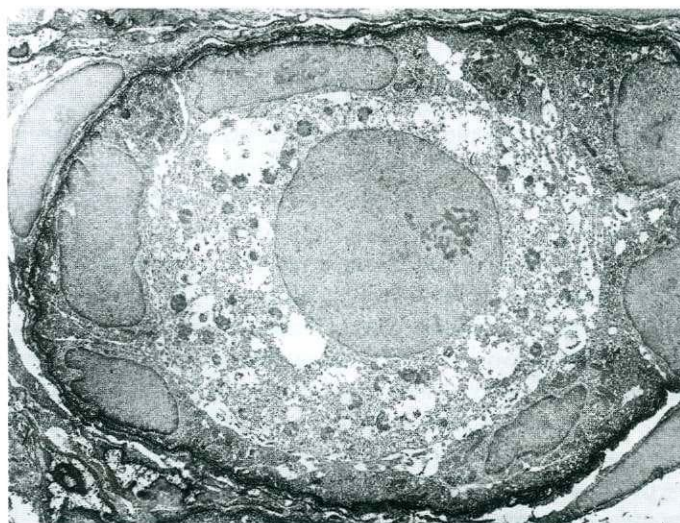


Fig. 20.4 Micrografia eletrônica de um folículo ovariano primordial de ovário de rato (6.200X). Observar o ovócito envolvido por células foliculares. (De Leardkamolkarn V, Abrahamson DR: Immunoelectron microscopic localization of laminin in rat ovarian follicles. Anat Rec 233: 4.152, 1992. Copyright © 1992. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

o número de camadas de células da granulosa, assim como o número de espaços intercelulares contendo líquido folicular. Este fluido, um exsudato do plasma, contém glicosaminoglicanos, proteoglicanos e proteínas ligantes de esteróides produzidas pelas células da granulosa. Além disso, ele contém os hormônios **progesterona, estradiol, inibina, foliostatina (foliostatina) e ativina**, que regulam a liberação de LH e FSH. Por sua vez, o FSH induz as células da granulosa a produzirem receptores para LH, que são incorporados em seu plasmalema.

Com a produção de mais fluido, gotículas individuais de líquido folicular coalescem formando uma única câmara cheia de líquido, o **antro**. As células da granulosa dispõem-se de modo a envolver o ovócito primário por um pequeno grupo de células da granulosa, que se projetam da parede do antro cheio de fluido. Esta estrutura é denominada **cúmulo oóforo**. As células cubóides baixas da granulosa, dispostas frouxamente e imediatamente adjacentes à zona pelúcida, afastam-se levemente do ovócito, mas seus prolongamentos mantêm contato com o ovócito primário. Esta camada simples de células da granulosa junto do e envolvendo o ovócito primário é denominada **corona radiata**.

Perto do fim deste estágio, as células do estroma crescem e a teca interna é invadida por capilares, que as nutrem assim como as células da granulosa avascular. A maioria dos folículos que chega a este estágio do desenvolvimento entra em atresia, mas algumas das células da granulosa associadas aos folículos em atresia não degeneram; elas formam as **glândulas intersticiais**, que secretam pequena quantidade de andrógenos até a menopausa. Alguns folículos secundários continuam seu desenvolvimento transformando-se em folículos maduros.

Folículos de Graaf (Maduros)

Os folículos de Graaf, também denominados folículos maduros, podem ter um tamanho igual ao do ovário inteiro; são estes folículos que ovulam.

A proliferação das células da granulosa e a formação do líquido folicular continuadas resultam na formação de um **folículo de Graaf (maduro)** cujo diâmetro chega a 2,5 cm na época da ovulação. O folículo de Graaf pode ser observado como uma saliência transparente na superfície do ovário, quase tão grande quanto o próprio ovário.

As células foliculares da parede do folículo constituem a **membrana granulosa**. A continuação da formação do líquido do folículo leva o cúmulo oóforo, constituído pelo ovócito primário e as células foliculares associadas a ele, a se separar de sua base passando a flutuar livremente no líquido folicular (ver Fig. 20.2B).

Ovulação

O processo de liberação do ovócito secundário do folículo de Graaf é denominado ovulação.

Por volta do 14.º dia do ciclo menstrual, o estrógeno produzido principalmente pelo folículo de Graaf em desenvolvi-

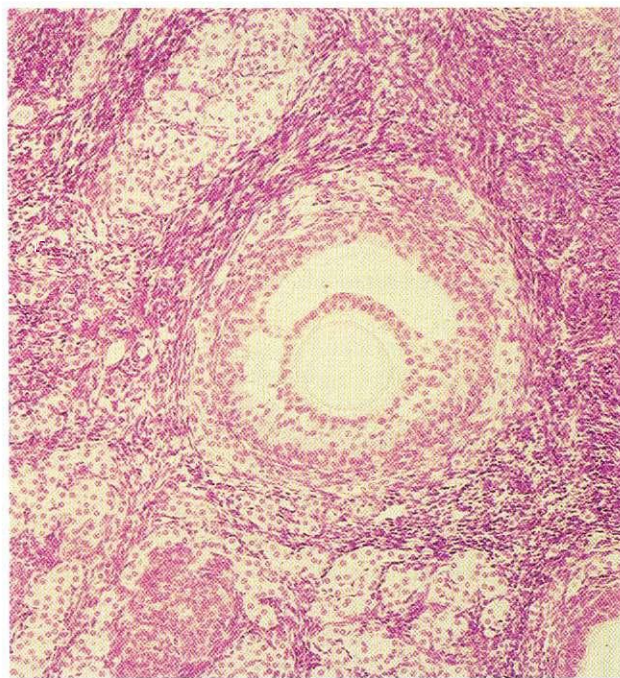


Fig. 20.5 Micrografia óptica de um folículo secundário. Observar o ovócito primário e o líquido folicular envolvidos pela membrana granulosa (132X).

to, mas também pelos folículos secundários, eleva o estrógeno do sangue para um nível suficientemente alto para causar os seguintes efeitos:

- 1 Uma inibição por retroalimentação negativa interrompe a liberação de FSH pela hipófise anterior.
- 2 Uma quantidade elevada de LH é liberada repentinamente pelas células basófilas da hipófise anterior.

Esta elevação do nível de LH leva ao aumento do fluxo de sangue dos ovários, e os capilares da teca interna começam a vaziar plasma causando edema. Concomitantemente com a formação do edema, são liberadas histamina, prostaglandinas e collagenase na vizinhança do folículo de Graaf.

Além disso, a elevação de LH é responsável pelos seguintes acontecimentos:

- 1 Há liberação de um fator local, a **substância indutora da meiose**.
- 2 Sob a influência da substância indutora da meiose, o ovócito primário do folículo de Graaf retoma e completa sua primeira divisão meiótica, levando à formação de duas células-filhas, o **ovócito secundário** e o **primeiro corpo polar**. Por causa da distribuição desigual do citoplasma, o primeiro corpo polar é constituído por um núcleo somente envolvido por uma delgada faixa de citoplasma.
- 3 O ovócito secundário recém-formado entra na **segunda divisão meiótica**, que é interrompida na **metáfase**.
- 4 A presença e a continuação da formação de proteoglicanos e de ácido hialurônico pelas células da granulosa atraem água, levando assim a um aumento ainda maior do folículo de Graaf, e também tornando mais frouxa a membrana granulosa.

- 5 Pouco antes da ovulação, a superfície do ovário perde seu suprimento sanguíneo, no local em que o folículo de Graaf faz pressão contra a túnica albugínea.
- 6 Esta região avascular, adelgada, torna-se descorada e é denominada estigma. O tecido conjuntivo do estigma degenera, assim como a parede do folículo de Graaf em contato com o estigma, formando uma abertura entre a cavidade peritoneal e o antro do folículo de Graaf.
- 7 Oócito secundário e as células foliculares que o acompanham são libertados do ovário através desta abertura, levando à ovulação. Apesar de o ciclo menstrual médio durar 28 dias, alguns ciclos são mais longos e outros mais curtos; entretanto, a ovulação sempre ocorre no 14.º dia antes do início da menstruação.
- 8 Os resquícios do folículo de Graaf são convertidos no corpo hemorrágico e, a seguir, no corpo lúteo.

A extremidade distal do oviduto, dotada de fímbrias, que faz pressão contra o ovário, varre o ovócito secundário e as células foliculares para o infundíbulo do oviduto iniciando a jornada do ovócito para a ampola, onde ele pode ser fertilizado (ver Fig. 20.1). Quando não é fertilizado em aproximadamente 24 horas, o ovócito secundário degenera e é fagocitado. O processo da fertilização é discutido adiante neste capítulo.

Corpo Lúteo

O corpo lúteo, formado pelos restos do folículo de Graaf, é uma glândula endócrina temporária, que produz e libera hormônios que sustentam o endométrio uterino.

Depois de o ovócito secundário e suas células associadas terem sido ovuladas, o restante do folículo de Graaf colaba e se torna pregueado; alguns dos vasos sanguíneos rompidos vazam sangue para a cavidade folicular, formando um coágulo central. A estrutura resultante é denominada **corpo hemorrágico**. Com a remoção do coágulo por fagócitos, a continuação do nível elevado de LH converte o corpo hemorrágico em uma estrutura temporária denominada **corpo lúteo**, que funciona como uma glândula endócrina (Fig. 20.6). Esta estrutura, altamente vascularizada, é constituída por células **granuloso-luteínicas** (células da granulosa modificadas) e células **teca-luteínicas** (células da teca interna modificadas).

Células Granuloso-luteínicas

As células da granulosa do folículo de Graaf se diferenciam em células granuloso-luteínicas produtoras de hormônio.

As células da granulosa que permanecem na região central do folículo correspondem a cerca de 80% da população de células do corpo lúteo. Elas se modificam tornando-se células grandes, de coloração clara (30 a 50 μm de diâmetro) denominadas células **granuloso-luteínicas**. Estas células têm muitas microvilosidades longas e possuem todos os tipos de organelas necessárias para a produção de esteróides, incluindo retículo endoplasmático liso e REG, mitocôndrios abundantes, vários complexos de Golgi bem desenvolvidos e algumas gotículas de lipídio dispersas por todo o citoplasma (Fig. 20.7). As células granuloso-luteínicas produzem progesterona e conver-

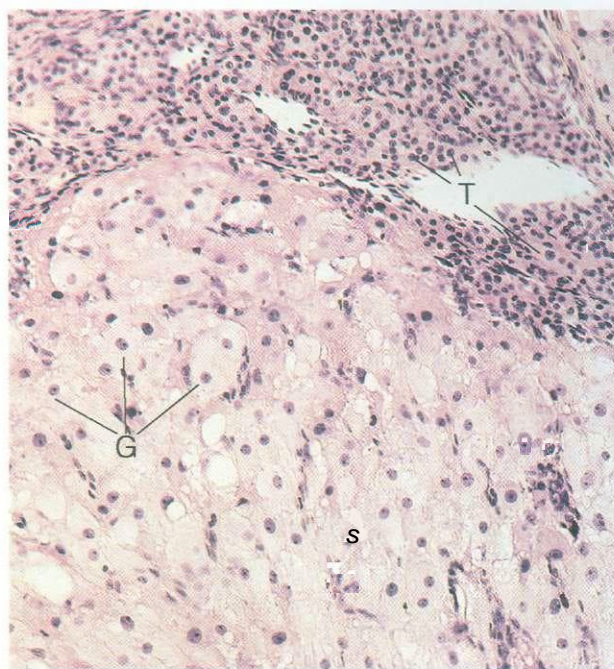


Fig. 20.6 Micrografia óptica do corpo lúteo. Notar a diferença entre as grandes células granuloso-luteínicas (G) e as pequenas células teca-luteínicas (T) (132X).

tem andrógenos produzidos pelas células teca-luteínicas em **estrógenos**.

Células Teca-luteínicas

As células teca-luteínicas, derivadas das células da teca interna, secretam progesterona, andrógenos e estrógenos.

As **células da teca interna** situadas na periferia do corpo lúteo correspondem a cerca de 20% da população de células **luteais**. Estas células, de coloração escura, permanecem pequenas (15 μm de diâmetro), mas se modificam, tornando-se as células produtoras de hormônio denominadas **células teca-luteínicas**. Elas se especializam na produção de **progesterona**, um pouco de **estrógenos** e de **andrógenos**.

A progesterona e os estrógenos secretados pelas células granuloso-luteínicas e teca-luteínicas inibem a secreção de LH e FSH, respectivamente. A ausência de FSH impede o desenvolvimento de novos folículos e, desta maneira, impede uma segunda ovulação. Quando não ocorre a gravidez, a ausência de LH leva à degeneração do corpo lúteo, formando o **corpo lúteo da menstruação**. Quando ocorre a gravidez, a **gonadotrofina coriônica humana (hCG, human chorionic gonadotropin)** secretada pela placenta mantém o corpo lúteo por 3 meses. Agora denominado **corpo lúteo da gravidez**, ele cresce chegando a um diâmetro de até 5 cm e continua a secretar os hormônios necessários para a manutenção da gravidez. Apesar de a placenta se tornar o principal local da produção dos vários hormônios envolvidos na manutenção da gravidez durante 2 a 3 meses após sua formação, o corpo lúteo ainda continua a produzir estes hormônios durante vários meses (ver adiante).

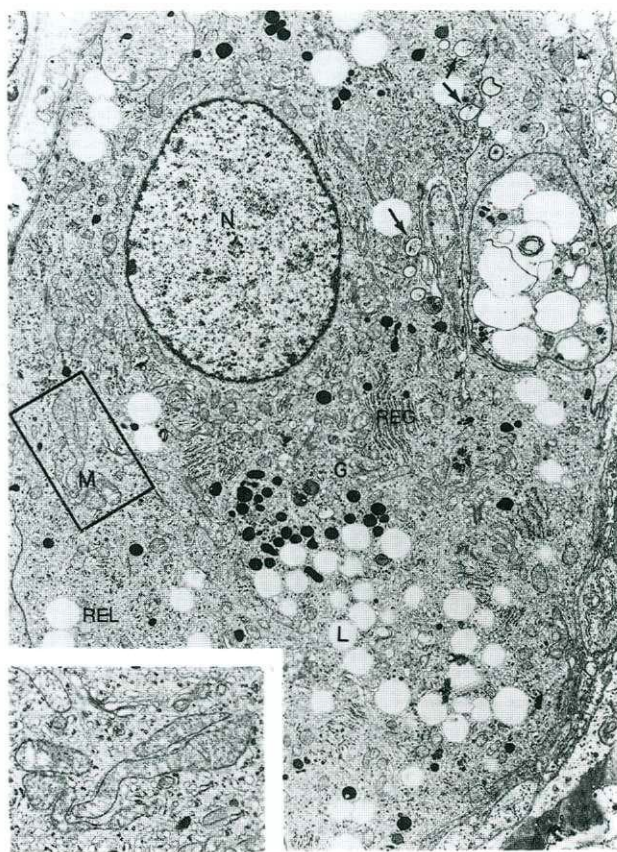


Fig. 20.7 Micrografia eletrônica de uma célula granulosa-luteínica de macaco rhesus com seu grande núcleo excêntrico e numerosas organelas. G, aparelho de Golgi; REG, retículo endoplasmático granular; L, gotícula de lipídio; M, mitocôndrios (apresentados em aumento maior no destaque, esquerda inferior); N, núcleo; REL, retículo endoplasmático liso (6.800X). (De Booher C, Enders AC, Hendrick X, Hess DL: Structural characteristics of the corpus luteum during implantation in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). Am J Anat 160: 1.736, 1981. Copyright © 1981. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Corpus Albicans

Ao degenerar, o corpo lúteo é fagocitado por macrófagos e é invadido por fibroblastos que produzem colágeno tipo I e formam uma estrutura fibrosa denominada corpus albicans.

O corpo lúteo da menstruação (ou da gravidez) é invadido por fibroblastos, torna-se fibrosado e deixa de funcionar. Seus restos passam por autólise, um processo denominado **luteólise**, e são fagocitados por macrófagos. O tecido conjuntivo fibroso que se forma em seu lugar é denominado **corpus albicans**, que persiste durante algum tempo até ser reabsorvido. Os restos do corpus albicans persistem como uma cicatriz na superfície do ovário.

Folículos Atrésicos

Folículos que degeneram são denominados folículos atrésicos.

O ovário contém muitos folículos em vários estágios de desenvolvimento. A maioria dos folículos degenera antes de che-

gar ao estágio maduro, mas múltiplos folículos de Graaf se formam durante cada ciclo menstrual. Apesar disso, somente um único folículo maduro se rompe e libera seu ovócito secundário COM suas células associadas, enquanto os folículos em maturação restantes entram em atresia; os **folículos atrésicos** resultantes acabam sendo fagocitados por macrófagos. Assim, normalmente somente um único folículo ovula durante cada ciclo menstrual. Ocasionalmente, dois folículos separados chegam à maturidade e ovulam, formando gêmeos fraternos caso ambos os ovócitos sejam fertilizados. Apesar de cerca de 2% de todos os folículos chegarem ao estágio maduro e serem preparados para a ovulação, somente 5% a 6% destes realmente o fazem. De todos os folículos presentes nos ovários na menarca, somente 0,1% a 0,2% chegam ao estágio maduro e ovulam.

Medula do Ovário

A medula do ovário é constituída por tecido conjuntivo fibroelástico ricamente vascularizado contendo células do tecido conjuntivo, células intersticiais e células do hilo.

A região central do ovário, a **medula**, é constituída por fibroblastos frouxamente situados dentro de uma malha rica em colágeno contendo fibras elásticas (ver Fig. 20.2A). A medula também contém grandes vasos sanguíneos, vasos linfáticos e fibras nervosas. A medula do ovário humano pré-menstrual tem alguns grupos de **células intersticiais epitelióides**, que secretam estrógenos. Nos mamíferos com ninhadas grandes, os ovários contêm muitos grupos destas células intersticiais, coletivamente denominados **glândula intersticial**. Nos seres humanos, as células intersticiais envolvem durante o primeiro ciclo menstrual e têm pouca, ou nenhuma, função.

As **células do hilo** constituem outro grupo de células epitelióides da medula do ovário. Estas células têm o mesmo conjunto de organelas e as mesmas substâncias que o citoplasma das células de Leydig do testículo. Estas células secretam andrógenos.

Resumo da Regulação Hormonal da Função Ovariana

Como já foi mencionado, o **FSH** e o **LH** regulam a maturação dos folículos ovarianos e a ovulação. A secreção pulsátil destes hormônios gonadotróficos, produzidos pela pars distalis da hipófise anterior, é, por sua vez, controlada por **GnRH (LHRH)**, liberado de um modo pulsátil, aproximadamente a cada 90 minutos, pelos neurônios neurosecretores localizados no núcleo arqueado do hipotálamo (Fig. 20.8 e Quadro 20.2). Apesar de não ter sido esclarecido qual sinal estimula o desenvolvimento dos folículos primários primordiais e iniciais (unilamelares), sabe-se que a molécula sinalizadora **ativina**, produzida pelo ovócito, causa a proliferação das células da granulosa; entretanto, o desenvolvimento dos folículos iniciais parece ser independente de **FSH**. A continuação do desenvolvimento para folículos secundários depende do **FSH**.

A ligação de GnRH a receptores nas células basófilas da pars distalis induz a liberação de FSH e LH armazenados e estimula a manutenção da síntese de FSH e LH. A ligação subsequente de FSH a receptores específicos das células da granulosa de folículos primários multilamelares estimula seu desenvolvimento para folículos secundários. O FSH também induz as células da teca interna dos folículos em desenvolvimento a expressarem receptores para LH. O LH liga-se a estes receptores induzindo, desta maneira, as células da teca interna a produzirem andrógenos a partir do colesterol. Andrógenos, liberados pelas células da teca interna, atravessam a membrana basal e entram nas células da granulosa. A enzima **aromatase** das células da granulosa converte os andrógenos em **estrógenos**. As células da granulosa dos folículos secundários também produzem vários outros hormônios (p. ex., **inibina**, **folioestatina**, **ativina**), que ajudam a regular a liberação de FSH (ver Fig. 20.8).

Quando o nível de estrógeno e de outros hormônios produzidos pelas células da granulosa se eleva no sangue, eles continuam a estimular a produção de LH pelas células basófilas da hipófise anterior. Quando a concentração de estrógeno do sangue chega a um nível limiar, ele restringe a secreção de FSH de duas maneiras: *indiretamente*, suprimindo a liberação de GnRH pelo hipotálamo, e *diretamente*, inibindo a liberação de FSH pela hipófise anterior.

Pouco antes da metade do ciclo menstrual (14.^o dia antes do início da menstruação), o alto nível de estrógeno do sangue causa uma elevação do nível de LH produzido pelas células gonadotróficas da hipófise. O alto nível repentino de LH do sangue estimula o ovócito primário (ativando a substância indutora da meiose) a completar a meiose I e avançar para a

metáfase. A meiose II é interrompida na metáfase até a fertilização desencadear sua finalização.

Esta elevação de LH também desencadeia o processo de ovulação, por meio do qual o ovócito é expulso do folículo maduro. As células da granulosa e as células restantes da teca interna do folículo que ovulou, ambas possuindo **receptores para LH**, são ativadas por LH para formarem o **corpo lúteo**. As células da granulosa e as células da teca interna são convertidas em células granuloso-luteínicas e em células tecais luteínicas, respectivamente. Agora ambos os tipos celulares luteais produzem ativamente **progesterona**, apesar de a maior parte desta ser produzida pelas células granuloso-luteínicas. Além disso, a inibina, folioestatina e ativina — reguladoras da retroalimentação da liberação de FSH — continuam a ser produzidas pelo corpo lúteo.

Quando não ocorrem a fertilização e a implantação, a atividade secretora do corpo lúteo continua durante cerca de 14 dias e este órgão é denominado **corpo lúteo da menstruação**. Quando ocorrem a fertilização e a implantação, o corpo lúteo aumenta de tamanho e é denominado **corpo lúteo da gravidez**. Este órgão continua sua função secretora apesar de a placenta assumir a responsabilidade primária pela regulação hormonal (ver Fig. 20.8).

A progesterona estimula o desenvolvimento do endométrio uterino, durante cada ciclo menstrual, e inibe a produção de LH, direta e indiretamente (agindo tanto sobre o hipotálamo como sobre as células gonadotróficas da hipófise). Na ausência de gravidez, o LH logo cai abaixo do nível necessário para manutenção do corpo lúteo, e começa o processo da degeneração do corpo lúteo. Quando ocorre a gravidez, o **hCG** produzido pela placenta cria uma retroalimentação positiva para

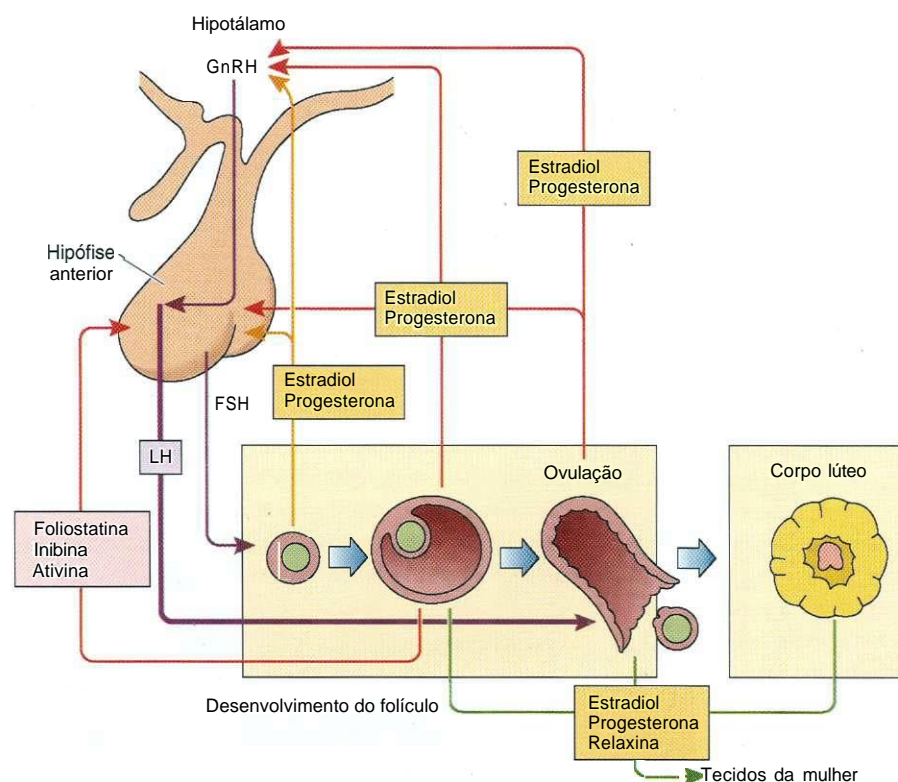


Fig. 20.8 Desenho esquemático mostrando as interações hormonais entre o eixo hipotálamo-hipofisário e o sistema reprodutor feminino. FSH, hormônio foliculo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas; LH, hormônio luteinizante.

QUADRO 20.2 Principais Hormônios Envolvidos no Sistema Reprodutor Feminino

HORMÔNIO	FONTE	FUNÇÃO
Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, LHRH)	Hipotálamo	Estimula a liberação de FSH e LH pela hipófise anterior
Fator inibidor da prolactina	Hipotálamo	Inibe a liberação de prolactina pelas células acidófilas da hipófise anterior
Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Células basófilas da hipófise anterior	Estimula a secreção de estrógeno e o desenvolvimento dos folículos ovarianos (do folículo secundário em diante)
Hormônio luteinizante (LH)	Células basófilas da hipófise anterior	Estimula a formação de estrógeno e progesterona; promove a ovulação e a formação do corpo lúteo
Estrógenos	Células da granulosa do ovário; células granuloso-luteínicas do corpo lúteo; placenta	Inibe a liberação de FSH e LHRH, desencadeia um pico de LH; causa a proliferação e hipertrofia do miométrio do útero; causa o desenvolvimento das características sexuais femininas, incluindo mamas e gordura do corpo
Progesterona	Células da granulosa do ovário; células teca-luteínicas e granuloso-luteínicas do corpo lúteo; placenta	Inibe a liberação de GnRH pelo hipotálamo e LH pelas células basófilas da hipófise anterior; causa o desenvolvimento do endométrio uterino e regula a viscosidade do muco produzido pelas glândulas da cérvix do útero; causa o desenvolvimento das características sexuais femininas incluindo as mamas
Inibina	Células da granulosa do ovário; células granuloso-luteínicas do corpo lúteo	Inibe a secreção de FSH pelas células basófilas da hipófise anterior
Ativina	Ovócito	Promove a proliferação das células da granulosa
Gonadotrofina coriônica humana (hCG)	Placenta	Auxilia a manutenção do corpo lúteo; promove a liberação de progesterona
Lactogênio placentário humano	Placenta	Promove o desenvolvimento da glândula mamária durante a gravidez; promove a lactogênese
Relaxina	Placenta	Facilita o parto amolecendo a fibrocartilagem da sínfise púbica; amolece a cérvix e facilita sua dilatação em preparação para o parto
Oxitocina	Hipotálamo através da hipófise posterior	Estimula a contração do músculo liso do útero durante o orgasmo e durante o parto; estimula a contração das células mioepiteliais da glândula mamária auxiliando a ejeção de leite

corpo lúteo da gravidez, mantendo, desta maneira, a produção da progesterona no início da gravidez. Por volta do 4.º mês da gravidez, grande parte do controle hormonal é assumido pela placenta. Outro hormônio, a **relaxina**, produzido pela placenta, facilita o parto amolecendo a fibrocartilagem da sínfise púbica para facilitar a dilatação da saída pélvica.

Apesar de até 50 folículos começarem a amadurecer a cada ciclo menstrual e até cinco poderem chegar ao estágio de folículo de Graaf, geralmente somente um destes folículos ovula. A razão precisa é desconhecida; entretanto, quando um folículo de Graaf chega a um determinado estágio de desenvolvimento e é denominado **folículo dominante**, ele não é mais de-

pendente de FSH. O folículo dominante começa a produzir grande quantidade de **inibina**, hormônio que suprime a liberação de FSH pela hipófise anterior. A falta de FSH, por sua vez, leva os folículos de Graaf restantes, que ainda são dependentes de FSH, a se atrofiarem, deixando somente o folículo de Graaf dominante em posição de tornar-se pronto para a ovulação.

Oviduto (Tuba Uterina, ou de Falopio)

O oviduto age como um conduto para os espermatozoides alcançarem o ovócito primário e para conduzir o ovo fertilizado para o útero.

Os dois **ovidutos**, ou **tubas uterinas (de Fallopio)**, são estruturas tubulosas de paredes musculares, com aproximadamente 12 cm de comprimento, com uma extremidade livre e uma extremidade presa (ver Fig. 20.1). O **oviduto** torna-se contínuo com a parede do útero através de sua extremidade presa, onde cruzam a parede uterina abrindo-se na luz do útero. A extremidade livre abre-se na cavidade peritoneal junto ao ovário.

O **oviduto** está dividido em quatro regiões anatômicas:

- 1 O **infundíbulo**, localizado na extremidade aberta, tem sua extremidade livre **franjada** com projeções denominadas **fímbrias**. Estas **fímbrias** ajudam a capturar o ovócito secundário.
- 2 A **ampola**, dilatada, é o local onde geralmente ocorre a fertilização.
- 3 O **istmo** é a porção estreita entre a ampola e o útero.
- 4 A **região intramural** atravessa a parede uterina abrindo-se na luz do útero.

O **oviduto** está coberto pelo peritônio visceral. Sua parede é composta por três camadas (Fig. 20.9):

- Mucosa
- Muscular
- Serosa

A **mucosa** caracteriza-se por apresentar muitas pregas longitudinais. Estas pregas estão presentes em todas as quatro regiões do oviduto, mas são mais pronunciadas na ampola, onde se ramificam; nas outras regiões, as pregas da mucosa estão

reduzidas a elevações baixas. O **epitélio colunar simples**, que reveste a luz, é mais alto no infundíbulo e torna-se mais baixo à medida que o oviduto se aproxima do útero. Dois tipos celulares diferentes constituem o epitélio:

- Células em **cavilha não ciliadas**
- u Células **ciliadas**

As **células em cavilha** não possuem cílios. Elas têm uma função secretora, criando um ambiente nutritivo e protetor para manter os espermatozoides em seu trajeto migratório até chegarem ao ovócito secundário. Produtos contidos nas secreções das células em cavilha facilitam a **capacitação** dos espermatozoides, um processo pelo qual os espermatozoides tornam-se totalmente maduros e capazes de fertilizar o ovo. Não se sabe se o espermatozoide humano necessita de capacitação, pois ele é capaz de fertilizar o ovo *in vitro* sem ser exposto ao trato reprodutor feminino. Caso seja necessária, a estadia no trato reprodutor feminino precisa ser por um **período** de tempo mínimo. Os produtos de secreção também fornecem nutrição e proteção ao ovo; quando o ovo é fertilizado, as mesmas secreções fornecem nutrientes para o embrião durante as fases iniciais de seu desenvolvimento. As secreções das células em cavilha, acopladas ao movimento do fluido em direção do útero, inibem microorganismos vindos do útero de se deslocarem para o oviduto e para a cavidade peritoneal.

Os **cílios** das **células ciliadas** batem em uníssono em direção do útero. Conseqüentemente, o ovo fertilizado, espermatozoides e o líquido **viscoso** produzido pelas células em cavilha são todos impulsionados para o útero (Fig. 20.10).

A **lâmina própria** da mucosa do oviduto não apresenta nada de especial, pois é constituída por tecido conjuntivo frouxo contendo fibroblastos, mastócitos, células **linfáticas**, colágeno e fibras reticulares. A **muscular** é constituída pelas camadas circular interna e longitudinal externa, mal definidas, de músculo liso. Tecido conjuntivo frouxo também preenche os espaços entre os feixes musculares. Um epitélio **pavimentoso** simples forma a **cobertura serosa** do oviduto. O tecido conjuntivo frouxo entre a serosa e a muscular contém muitos vasos sanguíneos e fibras nervosas autônomas.

Como o oviduto é ricamente vascularizado principalmente com grandes veias, as contrações da muscular durante a ovulação constroem as veias **engurgitadas**. Estas **constricções** causam a distensão de todo o oviduto e fazem as fímbrias entrarem em contato com o ovário auxiliando, desta maneira, a captura do ovócito secundário liberado. As contrações rítmicas continuadas das camadas da muscular, acopladas aos batimentos dos cílios, ajudam a impulsionar o ovócito capturado em direção do útero.

Útero

O útero é um órgão muscular constituído por fundo, corpo e cérvix.

O **útero**, uma estrutura única, espessa, periforme, situada na linha média da pelve, recebe em sua extremidade larga, fechada, a porção terminal do par de ovidutos. O útero é um ór-

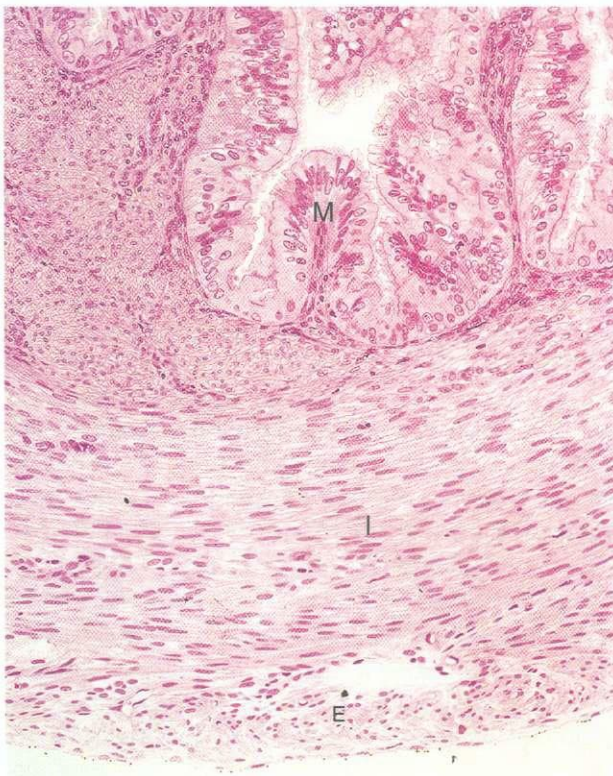


Fig. 20.9 Micrografia óptica de oviduto cortado transversalmente. Observar as camadas musculares longitudinal externa (E) e circular interna (I) e a mucosa (M) (132X).



Fig. 20.10 Micrografia eletrônica do epitélio do oviduto. Notar os ápices bulbosos das células em cravelha, assim como os cílios das células ciliadas (40.000×). (De Hollis DE, Frith PA, Vaughan JD, et al: Ultrastructural changes in the oviductal epithelium of merino ewes during the estrous cycle. Am J Anat 171:441-456, 1984. Copyright © 1984. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

gão muscular robusto com cerca de 7 cm de comprimento, 4 cm de largura e 2,5 cm de espessura. Ele é dividido em três regiões (ver Fig. 20.1):

- 1 **Corpo**, a porção larga na qual se abrem os ovidutos.
- 2 **Fundo**, a base arredondada situada em posição superior às aberturas de saída dos ovidutos no corpo.
- 3 **Cérvix**, a porção circular estreita que faz saliência e se abre na vagina.

Corpo e Fundo

A parede do corpo e do fundo do útero é constituída pelo **endométrio**, **miométrio** e por uma **adventícia** ou por uma **serosa**.

Endométrio

O endométrio é o revestimento mucoso do útero e é constituído por duas camadas, a funcional, superficial, e a basal, localizada mais profundamente.

O **endométrio**, ou revestimento mucoso do útero, é constituído por epitélio colunar simples e pela lâmina própria. O epitélio é constituído por **células colunares secretoras não ciliadas** e por **células ciliadas**, enquanto a lâmina própria contém **glândulas tubulosas** simples ramificadas, que se estendem até o miométrio (Fig. 20.11). Apesar de as células glandulares se assemelharem às do epitélio superficial, não há células ciliadas nas glândulas. O tecido conjuntivo denso não modelado da **lâmina própria** é altamente celular e contém células estreladas, macrófagos, leucócitos e abundantes fibras reticulares. As mudanças morfológicas e fisiológicas que ocorrem no endométrio durante as fases do ciclo menstrual são controladas por vários hormônios (ver adiante).

O endométrio é constituído por duas camadas (ver Fig. 20.11):

- 1 A camada **funcional**, espessa, superficial, que **descama** na menstruação.
- 2 A camada **basal**, densa, situada abaixo, cujas glândulas e elementos do tecido conjuntivo proliferam e, desta manei-

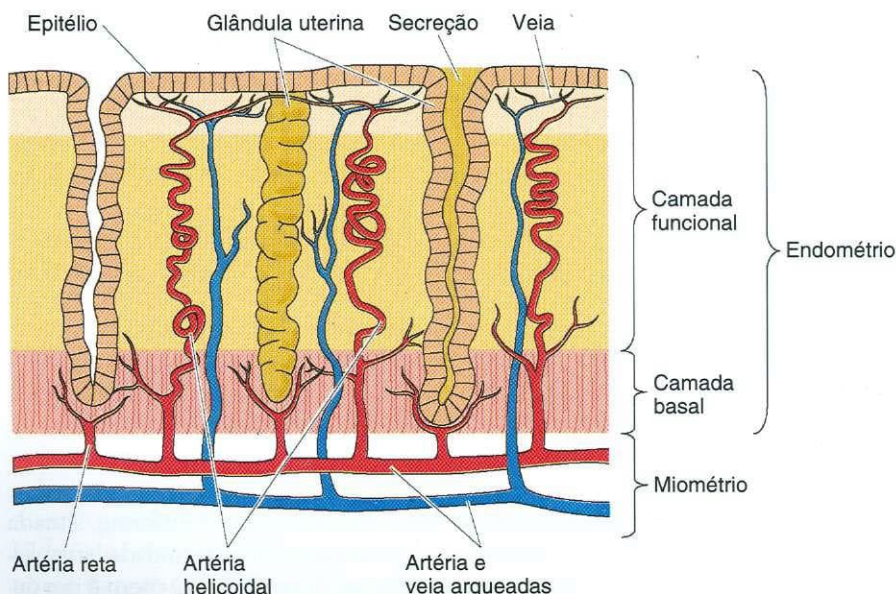


Fig. 20.11 Diagrama do endométrio uterino caracterizado pelas camadas basal e funcional.

ra, regeneram a camada funcional durante cada ciclo menstrual.

A camada **funcional** é vascularizada por numerosas **artérias helicoidais espiraladas**, provenientes das **artérias arqueadas** do estrato vascular, localizado na camada média do miométrio. As artérias espiraladas dão origem a uma rica malha capilar que irriga as glândulas e o tecido conjuntivo da camada funcional. Outro conjunto de artérias, as **artérias retas**, também se origina das artérias arqueadas, mas estas são muito mais curtas e somente irrigam a camada basal.

Miométrio

O miométrio é constituído pelas camadas longitudinal interna, média circular e longitudinal externa de músculo liso.

A espessa parede muscular do útero, o **miométrio**, é constituída por *três camadas* de músculo liso. **Músculo longitudinal** constitui as *camadas interna e externa*, enquanto a *camada média*, ricamente vascularizada, contém principalmente feixes de músculo liso dispostos **circularmente**. Esta região, ricamente vascularizada, contém as **artérias arqueadas** e é denominada **estrato vascular**. Quando o útero se estreita em direção da **cérvix**, o tecido muscular diminui e é substituído por tecido conjuntivo contendo fibras elásticas e somente um pequeno número de fibras musculares lisas dispersas.

O tamanho e o número de células musculares lisas estão relacionados ao nível de estrógeno. As células musculares são maiores e mais numerosas durante a gravidez, quando é produzida uma grande quantidade de estrógeno; elas são menores depois do término da **menstruação**, quando pouco estrógeno está sendo produzido. Quando o estrógeno está ausente, o músculo do miométrio se atrofia, algumas células sucumbindo para **apoptose**. Apesar de a maior parte do aumento do tamanho do útero durante a gravidez estar relacionada à **hipertrofia** das células musculares lisas, a população de células musculares lisas também aumenta, sugerindo que também ocorre **hiperplasia**. Entretanto, não foi esclarecido se o aumento do número de células resulta somente da divisão das células musculares lisas ou também da diferenciação de células indiferenciadas em fibras musculares lisas.

O estímulo sexual causa contrações moderadas do útero. Durante a menstruação, em algumas mulheres a contração pode ser dolorosa. Poderosas contrações rítmicas do útero grávido durante o trabalho de parto expõem do útero o feto e, mais tarde, a placenta. O processo das contrações uterinas durante o trabalho de parto é causado por ações hormonais:

- 1 Sob a influência do **hormônio corticotrófico**, o miométrio e as membranas fetais produzem **prostaglandinas**.
- 2 A hipófise posterior libera o hormônio **oxitocina**.
- 3 As prostaglandinas e a oxitocina estimulam as contrações uterinas.
- 4 Depois do parto, a oxitocina continua a estimular as contrações uterinas, que impedem uma perda excessiva de sangue do local do qual a placenta se destacou.

Serosa ou Adventícia do Útero

Como o útero está inclinado para a frente e está colocado contra a bexiga, grande parte de sua porção anterior está coberta por uma **adventícia** (tecido conjuntivo sem revestimento **epitelial**); portanto, esta área é **retroperitoneal**. O fundo e a porção posterior do corpo estão cobertos por uma **serosa**, constituída por uma camada de células **mesoteliais** pavimentosas que se assentam sobre tecido conjuntivo areolar.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A presença de tecido endometrial na pelve ou na cavidade peritoneal é denominada **endometriose**. Esta condição, freqüentemente dolorosa, pode causar **dismenorréia** e até mesmo infertilidade. Não se conhece a origem de tecido endometrial fora do útero, mas foram propostas três teorias.

A **teoria da regurgitação** propõe que o fluxo menstrual escapa do útero através das tubas uterinas e penetra na cavidade peritoneal. A **teoria metaplásica** sugere que as células epiteliais do peritônio se diferenciam em células **endometriais**. A **teoria da disseminação vascular (linfática)** propõe que células **endometriais** entram em canais vasculares (linfáticos) durante a menstruação e são distribuídas pelo sistema vascular sanguíneo (ou linfático).

O tecido endometrial extra-uterino também apresenta mudanças cíclicas. A hemorragia proveniente deste tecido pode causar adesões e dor muito forte. Quando a endometriose não é curada, as vísceras **pélvicas** podem ficar enredadas em uma massa fibrótica, podendo levar à esterilidade.

Cérvix

A extremidade terminal do útero (a cérvix) projeta-se dentro da vagina.

A **cérvix** é a extremidade terminal do útero, que faz saliência na vagina (ver Fig. 20.1). A luz da cérvix é revestida por **epitélio colunar simples secretor de muco**; entretanto, sua superfície externa, onde a cérvix faz uma **protrusão** na vagina, está coberta por **epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado** semelhante ao da vagina. A parede da cérvix é constituída principalmente por tecido conjuntivo denso contendo muitas fibras elásticas e somente algumas fibras musculares lisas. A mucosa cervical contém **glândulas cervicais** ramificadas. Apesar de a mucosa cervical mudar durante o ciclo menstrual, ela não **descama** durante a menstruação.

No meio do ciclo menstrual, em torno da época da ovulação, as glândulas cervicais secretam um fluido seroso que facilita a entrada dos espermatozóides no útero. Em outras épocas e durante a gravidez, a secreção das glândulas cervicais torna-se mucosa formando um tampão de muco espesso no orifício da cérvix, impedindo, desta maneira, a entrada de esperma e de microorganismos no útero. O hormônio **progesterona** re-

gula as mudanças de viscosidade das secreções das glândulas cervicais.

Na época do parto, outro hormônio luteal, a **relaxina**, induz a **lise** de colágeno da parede cervical. Isto leva ao amolecimento da **cérvix** e, desta maneira, facilita a dilatação cervical.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **técnica de Papanicolau** é um instrumento diagnóstico para a detecção de câncer cervical. Ela é realizada aspirando fluido cervical da vagina ou fazendo um raspado diretamente da **cérvix**. O tecido, ou o fluido, é preparado e corado em lâmina **histológica** e depois examinado buscando identificar variações da população celular a fim de detectar **anaplasia**, **displasia** e **carcinoma**.

O **carcinoma cervical** é um dos **cânceres** mais comuns das mulheres, apesar de ser raro em mulheres virgens e **nulíparas** (mulheres que não deram à luz). A incidência aumenta em mulheres com parceiros sexuais múltiplos e nas com infecções por herpes. Ele se origina do epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado da **cérvix**, onde é denominado **carcinoma in situ**. Quando é detectado em esfregaço de Papanicolau neste estágio, geralmente ele pode ser tratado com sucesso **cirurgicamente**. Entretanto, quando não detectado cedo, ele pode invadir outras áreas e dar **metástases** mudando, então, para **carcinoma invasivo**, que tem um mau prognóstico.

Ciclo Menstrual

O ciclo menstrual está dividido nas fases menstrual, proliferativa (folicular), e secretora (luteal).

Normalmente, o ciclo menstrual médio é um ciclo de 28 dias. Apesar de os eventos sucessivos que constituem o ciclo ocorrerem de um modo contínuo, eles podem ser descritos em três fases: **fase menstrual**, **fase proliferativa (folicular)** e **fase secretora (luteal)** (Fig. 20.12).

Fase Menstrual (Dias 1 a 4)

A fase menstrual se caracteriza pela **descamação** da camada funcional do **endométrio**.

A **menstruação**, que começa no dia do início do sangramento do útero, ocorre quando não se dá a fertilização. Neste caso, o corpo lúteo torna-se não funcionante cerca de 14 dias após a ovulação, **reduzindo**, portanto, os níveis de **progesterona** e de **estrógeno**.

Alguns dias antes do início do sangramento, a camada funcional do endométrio torna-se privada de sangue porque as artérias espiraladas (helicoidais) apresentam **constricções** intermitentes. Depois de mais ou menos 2 dias, as artérias espiraladas ficam **constringidas** de modo permanente, reduzindo o oxigênio da camada funcional. Isto leva à interrupção do funcionamento das glândulas, invasão por leucócitos, isquemia e eventual **necrose** da **camada funcional**. Pouco depois, as artérias

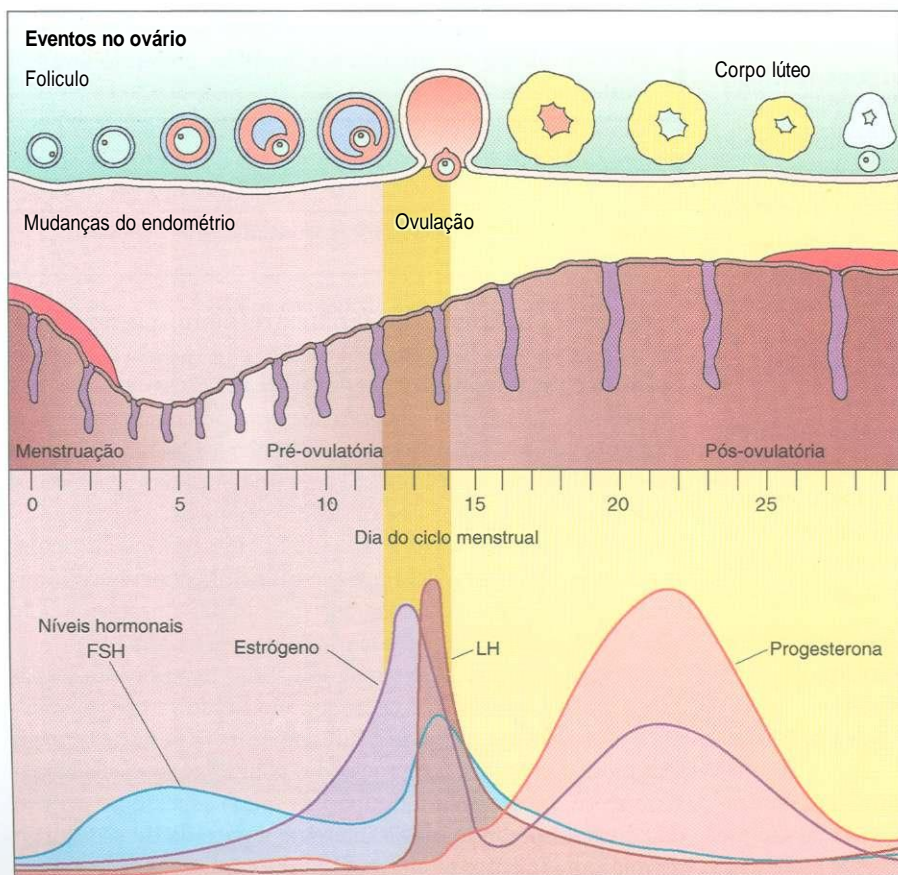


Fig. 20.12 Diagrama correlacionando os eventos do desenvolvimento folicular, ovulação, inter-relações hormonais e o ciclo menstrual. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

espiraladas se dilatam novamente; entretanto, como estas artérias espiraladas ficaram enfraquecidas pelos eventos anteriores, elas se rompem. O sangue liberado remove pedaços da camada funcional, que são expelidos como **menstruação**, que assinala o dia 1.

Apesar de toda a camada funcional do endométrio descarnar, ela não fica imediatamente totalmente solta da parede; este processo continua durante 3 a 4 dias. Durante um período menstrual normal, a perda aproximada de sangue é de somente 35 ml, apesar de, em algumas mulheres, poder ser maior.

Antes e durante a fase menstrual, a camada basal continua vascularizada por suas próprias artérias retas permanecendo, assim, viável. As células basais das glândulas da camada basal começam a proliferar e as células neoformadas migram para a superfície dando início à reepitelização do tecido conjuntivo disposto em torno da luz do útero. Estes eventos dão início à fase proliferativa.

Fase Proliferativa (Folicular) (Dias 4 a 14)

A fase proliferativa se caracteriza pela reepitelização do revestimento do endométrio e renovação da camada funcional.

A **fase proliferativa** (também denominada **fase folicular** por ocorrer ao mesmo tempo que o desenvolvimento dos folículos ovarianos) começa quando cessa o fluxo menstrual, em torno do dia 4, e continua até o dia 14. A fase proliferativa se caracteriza pela reepitelização do revestimento do endométrio, reconstrução das glândulas, do tecido conjuntivo e das artérias espiraladas da lâmina própria; e renovação da camada funcional.

Durante esta fase, a camada funcional torna-se muito mais espessa (chegando a 2 a 3 mm) por causa da proliferação das células da base das glândulas, que permaneceram sem terem sido afetadas durante a fase menstrual, pois seu suprimento **sanguíneo** permanece intacto. Como foi dito antes, são estas células as responsáveis pela formação do revestimento epitelial do útero, assim como pela formação das novas glândulas da camada funcional. Estas glândulas tubulosas são retas e ainda não se tornaram espiraladas, mas suas células começam a acumular glicogênio, assim como as células do estroma, que proliferaram para renovar o estroma da camada funcional. As artérias espiraladas, que foram perdidas na fase menstrual, são substituídas, mas ainda não são muito espiraladas, e chegam a somente dois terços da camada funcional.

Por volta do dia 14 do ciclo menstrual (ovulação), a camada funcional do endométrio já retornou totalmente ao seu estado anterior **com** todos os seus elementos constituintes, epitélio, glândulas, estroma e artérias espiraladas.

Fase Secretora (Luteínica) (Dias 15 a 28)

A fase secretora se caracteriza pelo espessamento do endométrio em consequência do edema e da secreção do glicogênio acumulado pelas glândulas endometriais, altamente espiraladas.

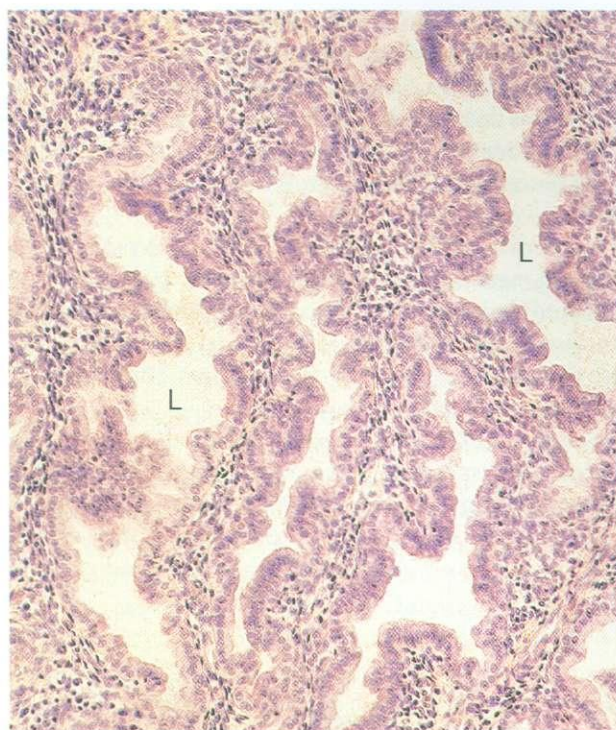


Fig. 20.13 Micrografia óptica do útero na fase luteínica. Notar a luz (L) das glândulas envolvidas por células do estroma (132X).

A **fase secretora** (ou **fase luteínica**) tem início após a ovulação. Durante esta fase, o endométrio continua a espessar-se em consequência do edema e da secreção de glicogênio acumulado pelas glândulas **endometriais**, que se tornam altamente contorcidas e ramificadas. Os produtos de secreção acumulam-se inicialmente na região basal do citoplasma das células que constituem as glândulas endometriais. **Com**a continuação da produção dos produtos de secreção, os grânulos de secreção deslocam-se para a região apical e são liberados na luz da glândula. Este material, rico em glicogênio, nutrirá o conceito (o embrião e suas membranas), antes da formação da placenta.

A maioria das mudanças decorrentes do espessamento do endométrio é atribuída à camada funcional, apesar de a luz das glândulas localizadas na camada basal também estar cheia do produto de secreção (Fig. 20.13). Em torno do dia 22, as artérias espiraladas da camada funcional chegam ao seu desenvolvimento máximo tornando-se mais contorcidas e se estendendo por toda a camada funcional. Neste ponto da fase secretora, o endométrio tem cerca de 5 mm de espessura.

A fase secretora completa o ciclo ao se aproximar do dia 28, renunciando a fase menstrual de um novo ciclo menstrual.

Fertilização e Implantação e Desenvolvimento da Placenta

Fertilização

*A fertilização, a fusão do espermatozoide **com** o ovócito, ocorre na ampola do oviduto.*

O ovócito e as células foliculares que o acompanham são transportados pelo oviduto por meio dos batimentos dos cílios das células epiteliais ciliadas de revestimento e pelas contrações rítmicas do músculo liso do oviduto (Fig. 20.14). O fluido rico em nutrientes produzido pelas células em cavilha do epitélio da mucosa do oviduto nutre o ovócito em seu trajeto para o útero.

Os espermatozoides, introduzidos na vagina durante a relação sexual, nadam percorrendo a cérvix, a luz do útero e do oviduto até chegarem à ampola para encontrar o ovócito secundário. Usualmente, a fertilização ocorre na ampola (Fig. 20.15). Neste momento, as células da corona radiata ainda envolvem a **zona pelúcida** e o ovócito secundário.

As moléculas ZP_3 da zona pelúcida têm duas regiões: (1) o receptor para espermatozoides, que reconhece as proteínas integrais do plasmalema do espermatozoide, e (2) a outra região da molécula ZP_3 liga-se às proteínas receptoras localizadas na cabeça do espermatozoide desencadeando a **reação**

acrossômica. Esta reação leva à liberação das enzimas acrossômicas na zona pelúcida. As enzimas liberadas, especialmente a enzima **acrosina** ligada ao aspecto interno da membrana acrossômica, digerem a zona pelúcida possibilitando que os movimentos do flagelo do espermatozoide o impulsionem em direção do ovócito. Tendo cruzado toda a espessura da zona pelúcida, o espermatozoide penetra no **espaço perivitelínico**, localizado entre a zona pelúcida e a membrana celular do ovócito e pode chegar ao ovócito.

O contato entre o espermatozoide e o ovócito é responsável pela **reação cortical**, que impede a **polispermia**, o processo no qual mais de um espermatozoide se funde com o ovo. A reação cortical tem um componente rápido e outro lento. O **componente rápido** envolve uma mudança no potencial de repouso de membrana do plasmalema do ovócito, que impede o contato do ovócito com outro espermatozoide. Esta alteração do potencial de membrana dura somente alguns minutos. O **componente lento** envolve a liberação do conteúdo de

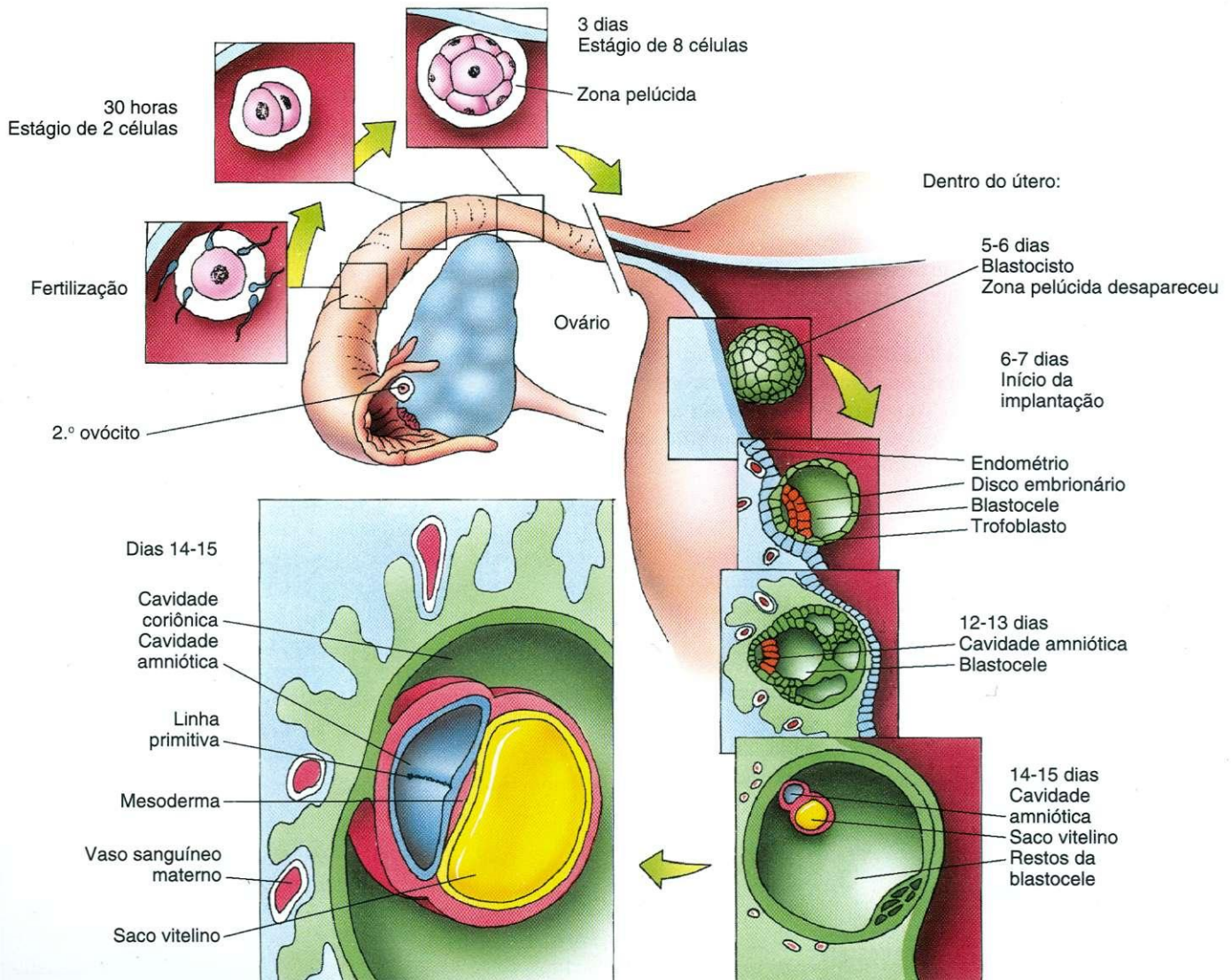


Fig. 20.14 Diagrama do processo da fertilização, formação do zigoto, mórula e desenvolvimento do blastocisto e implantação.

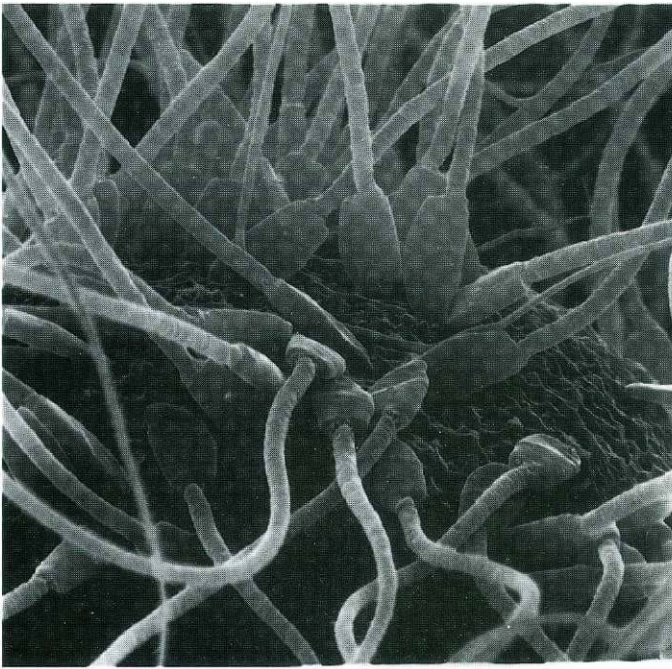


Fig. 20.15 Micrografia eletrônica de varredura da fertilização (5.700X). (De Phillips DM, Shalgi R, Dekel N: Mammalian fertilization as seen with the scanning electron microscope. Am J Anat 174:357-372, 1985 Copyright © 1985. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

numerosos grânulos corticais, localizados no citoplasma do ovócito, no espaço perivitelínico. As enzimas dos grânulos corticais agem hidrolisando as moléculas ZP_3 , os receptores para espermatozoides, da zona pelúcida impedindo, desta maneira, que outros espermatozoides cheguem ao ovócito.

Neste momento, a entrada do núcleo do espermatozoide induz o ovócito secundário a retomar e completar sua segunda divisão meiótica. Isto resulta em uma divisão desigual do citoplasma, formando duas células haplóides, o **ovo** e o **segundo corpo polar**. O núcleo do ovo (**pronúcleo feminino**) funde-se com o núcleo do espermatozoide (**pronúcleo masculino**), formando um **zigoto** com o número diplóide de cromossomos e assim completando o evento da fertilização.

O espaço de tempo entre a ovulação e a fertilização dura cerca de 24 horas. Caso a fertilização não ocorra durante este período, o ovócito degenera e é fagocitado por macrófagos.

Implantação

A implantação é o processo que ocorre quando o blastocisto se aloja no endométrio do útero.

Em seu trajeto através do oviduto em direção do útero, o zigoto passa por numerosas divisões mitóticas formando um acúmulo esférico de células denominado **mórula** (ver Fig. 20.14). Prosseguindo as divisões e modificações, a **mórula** se transforma no **blastocisto**, constituído por uma bola oca de células. A luz do blastocisto contém um fluido e algumas células em um dos pólos. As células periféricas são denominadas

trofoblastos, e as células presas dentro do blastocisto são os **embrioblastos**. O blastocisto penetra na cavidade uterina cerca de 4 dias após a fertilização, e começa a alojar-se na parede do útero, um processo denominado **implantação**. Os trofoblastos do blastocisto estimulam a transformação das **células do estroma**, estreladas, do endométrio do útero em **células da decídua**, claras, cujo glicogênio armazenado provavelmente nutre o embrião em desenvolvimento.

Os embrioblastos se transformam no embrião, enquanto as **células do trofoblasto** dão origem à porção **embrionária** da placenta. As células do trofoblasto proliferam rapidamente formando um conglomerado interno de células individuais, mitoticamente ativas, denominadas **citotrofoblastos**, e um **sincício** externo, mais espesso, de células que não passam por mitoses e são denominadas **sinciciotrofoblastos**.

Os **citotrofoblastos** proliferam, e as novas células se unem aos **sinciciotrofoblastos**. Com o aumento do número de **sinciciotrofoblastos**, eles formam vacúolos, que coalescem em grandes espaços **labirínticos** denominados **lacunas**. O crescimento continuado do **sincício** faz a erosão do endométrio. Este processo possibilita a penetração profunda do blastocisto na parede do endométrio, e, por volta do dia 11 da gestação, o epitélio do endométrio cobre o sítio de implantação.

Desenvolvimento da Placenta

A placenta é um tecido vascular derivado do endométrio uterino, assim como do embrião em desenvolvimento.

A erosão continuada do endométrio, altamente vascularizado, pelos **sinciciotrofoblastos**, também causa a erosão dos vasos sanguíneos maternos. O sangue destes vasos deságua nas lacunas dos **sinciciotrofoblastos** que envolvem o embrião. Desta maneira o sangue materno nutre o embrião em desenvolvimento. Com maior crescimento e desenvolvimento, a **placenta** começa a formar-se causando a separação do sangue do embrião em desenvolvimento do sangue da mãe (sangue materno). O **córon** forma-se do restante das células do trofoblasto, dando origem à **placa coriônica**, que forma as **vilosidades coriônicas** (Fig. 20.16).

O trofoblasto em desenvolvimento induz mudanças no endométrio que o envolve, alterando-o para dar início à formação da parte materna da placenta. O tecido materno modificado, denominado **decídua**, está subdividido em três regiões:

- 1 **Decídua capsular**, situada entre a luz do útero e o embrião em desenvolvimento.
- 2 **Decídua basal**, situada entre o embrião em desenvolvimento e o miométrio.
- 3 **Decídua parietal**, que constitui o restante da decídua.

Inicialmente, todo o embrião está envolvido pela decídua e é nutrido por ela. A região do córon em contato com a decídua capsular forma vilosidades curtas, insignificantes, permanecendo, portanto, com uma superfície lisa; esta região do córon é denominada **córon liso**. Entretanto, a região da decídua capsular torna-se altamente vascularizada pelos vasos sanguíneos maternos; é nesta região que a placenta se forma. A re-

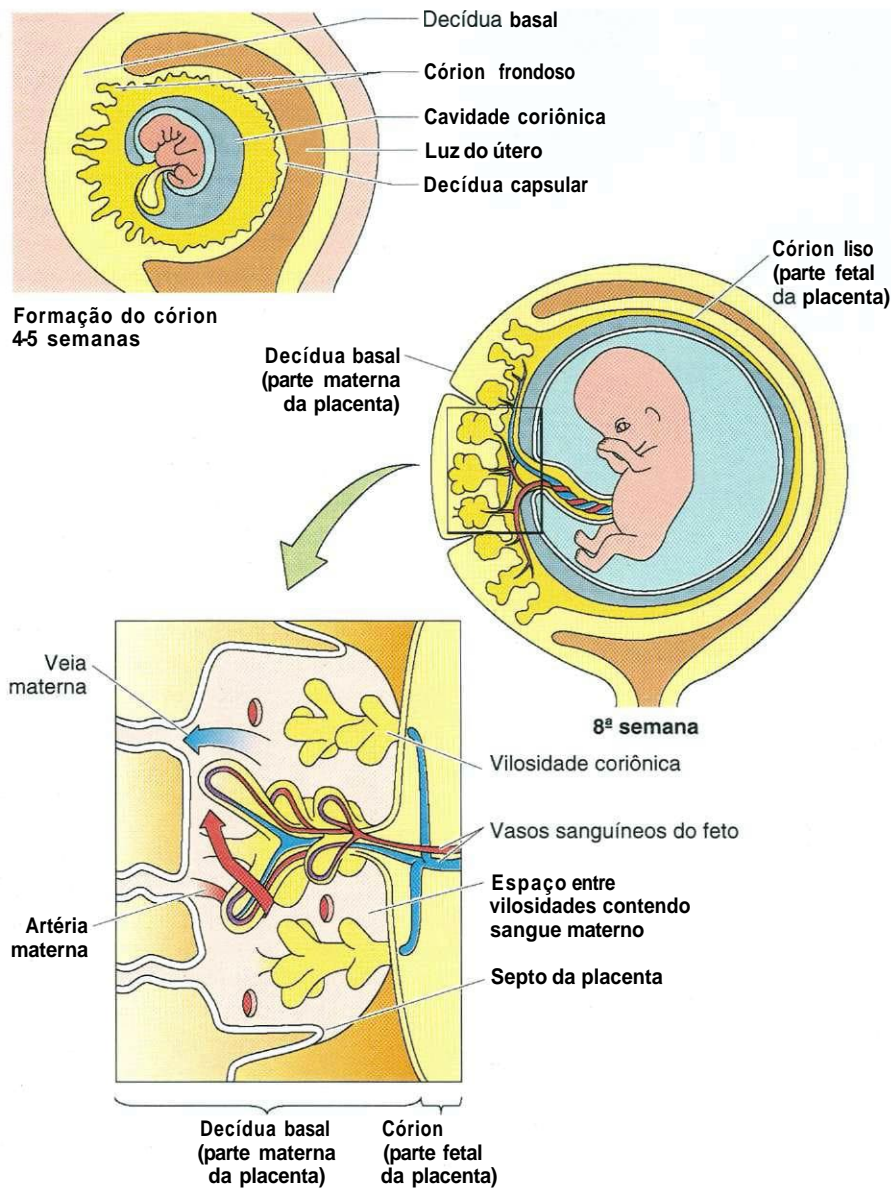


Fig. 20.16 Diagrama do córion e da formação da decídua, assim como a circulação da placenta.

gião da placa coriônica em contato com a decídua basal forma vilosidades coriônicas extensas, as **vilosidades primárias**; por isso, esta região do córion é denominada **córion frondoso**.

As vilosidades primárias são constituídas por sinciotrofoblastos e por citotrofoblastos. Com o desenvolvimento posterior, células mesenquimatosas embrionárias penetram no eixo central das vilosidades primárias, convertendo-as em **vilosidades secundárias** (Fig. 20.17). O tecido conjuntivo das vilosidades secundárias torna-se vascularizado por extensas redes capilares, ligadas ao suprimento vascular em desenvolvimento do embrião.

Com a continuação do desenvolvimento, a população do citotrofoblasto diminui, pois estas células se unem ao sincício e contribuem para seu crescimento. A decídua basal forma grandes espaços vasculares, as **lacunas**, que são divididas em compartimentos menores por **septos da placenta**, extensões

da decídua. As vilosidades secundárias se projetam nestes espaços vasculares e são envolvidas por sangue materno, que é lançado nas e drenado das lacunas pelos vasos sanguíneos maternos da decídua basal.

A maioria das vilosidades não está ancorada na decídua basal mas fica suspensa no sangue materno das lacunas como as raízes de verduras crescendo em ambiente hidropônico; estas são **vilosidades livres**. As vilosidades ancoradas na decídua basal são denominadas **vilosidades de ancoragem**. Os capilares das vilosidades livres e das de ancoragem estão perto da superfície das vilosidades e estão separadas do sangue materno por uma pequena quantidade de tecido conjuntivo e pelos sinciotrofoblastos, que cobrem as vilosidades secundárias. Portanto, o sangue materno e o sangue fetal não se misturam; em vez disso, os nutrientes e o oxigênio do sangue materno se difundem através do sinciotrofoblasto, tecido conjuntivo e

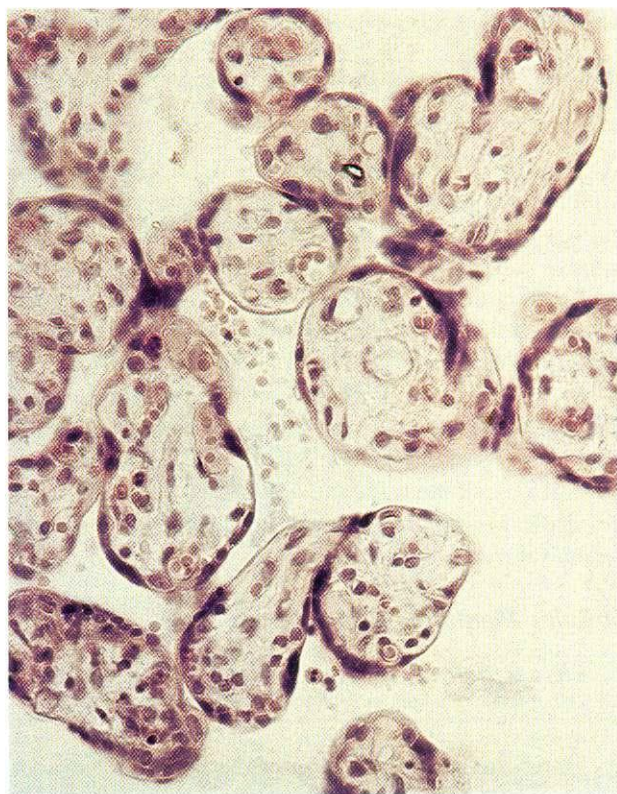


Fig. 20.17 Micrografia óptica de vilosidades coriônicas da placenta cortadas transversalmente (270X).

células endoteliais dos capilares das vilosidades para chegarem ao sangue fetal. Essas estruturas formam a **barreira placentária**. Algumas substâncias, como água, oxigênio, dióxido de carbono, pequenas moléculas, algumas proteínas, lipídios, hormônios, drogas e alguns anticorpos (especialmente a imunoglobulina G) podem cruzar a barreira placentária, enquanto a maioria das macromoléculas não consegue.

Além de constituir o local em que ocorrem trocas de substâncias nutritivas, catabólitos e gases entre o sangue materno e o sangue fetal, a placenta, especificamente o sincitiotrofoblasto, age como um órgão endócrino secretando **hCG**, **tireotrofina coriônica**, **progesterona**, **estrógeno** e **somatotrofina coriônica** (um hormônio promotor do crescimento e lactogênico). Além disso, as células do estroma do tecido conjuntivo da decídua formam as **células da decídua**, que crescem e sintetizam **prolactina** e **prostaglandinas**.

Vagina

A vagina, uma bainha fibromuscular, é constituída por três camadas: mucosa, muscular e adventícia.

A **vagina** é uma estrutura fibromuscular tubulosa, com 8 a 9 cm de comprimento, ligada ao útero por sua porção proximal e, distalmente, ao vestibulo da **genitália externa**. A vagina é constituída por três camadas: **mucosa**, **muscular** e **adventícia**.

A luz da vagina é revestida por um espesso **epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado** (150 a 200 μ m de espessura), apesar de algumas das células superficiais poderem conter um pouco de queratohialina. As células de Langerhans do epitélio agem apresentando antígenos para linfócitos T alojados nos linfonodos inguinais. As células epiteliais são estimuladas por estrógeno para sintetizar e armazenar grandes depósitos de **glicogênio**, que é liberado na luz quando as células do epitélio vaginal descamam. A flora bacteriana vaginal, de ocorrência natural, metaboliza o glicogênio formando **ácido láctico**, responsável pelo pH baixo da luz da vagina, especialmente no meio do ciclo menstrual. O pH mais baixo também ajuda a diminuir a invasão por patógenos.

A **lâmina própria** da vagina é constituída por tecido conjuntivo frouxo fibroelástico contendo um rico suprimento vascular na parte mais profunda. Ela também contém numerosos linfócitos e neutrófilos, que chegam à luz passando por espaços intercelulares durante certos períodos do ciclo menstrual, onde participam das respostas imunológicas. Apesar de a vagina não conter glândulas, há um aumento do fluido vaginal durante o estímulo, excitação e relação sexual, que age como lubrificante do revestimento. Este fluido provém do transudato da lâmina própria associado a secreções das glândulas da cérvis.

A camada **muscular** da vagina é constituída por células musculares lisas dispostas de modo que os feixes da superfície externa, predominantemente longitudinais, se misturam com os feixes perto da luz, dispostos de um modo mais circular. Um esfíncter muscular, composto por fibras musculares esqueléticas, circunda a abertura externa da vagina.

Tecido conjuntivo denso fibroelástico constitui a **adventícia** da vagina prendendo-a às estruturas que a circundam. Presente na adventícia há um rico suprimento vascular com um amplo plexo venoso e feixes nervosos provenientes dos nervos esplâncnicos pélvicos.

Genitália Externa

A genitália externa (vulva) é constituída pelos grandes lábios, pequenos lábios, vestibulo e clitóris.

Os **grandes lábios** são duas pregas de pele contendo grande quantidade de tecido adiposo e uma delgada camada de músculo liso. Estas estruturas são homólogas ao escroto do homem, sendo que a camada de músculo liso corresponde ao músculo dartos do escroto. A superfície externa dos grandes lábios está coberta por pêlos grosseiros, mas não há pêlos na superfície interna, lisa. Numerosas glândulas sudoríparas e sebáceas abrem-se em ambas as superfícies.

Os **pequenos lábios**, localizados em posição medial e algo abaixo dos grandes lábios, são homólogos da superfície uretral do pênis do homem. Os pequenos lábios são duas pregas, menores, de pele destituída de folículos pilosos e de tecido adiposo. Seu eixo central é constituído por tecido conjuntivo esponjoso contendo fibras elásticas dispostas em redes. Eles contêm numerosas glândulas sebáceas e são ricamente supridos com vasos sanguíneos e terminações nervosas.

A fenda situada entre os pequenos lábios, direito e esquerdo, constitui o **vestíbulo**, um espaço que recebe as secreções das **glândulas de Bartholin**, um par de glândulas secretoras de muco, assim como de muitas pequenas **glândulas vestibulares menores**. Também estão localizados no vestíbulo os orifícios da uretra e da vagina. Nas virgens, o orifício da vagina é estreitado por uma prega de tecido fibrovascular recoberto por epitélio, denominado **hímen**.

O **clitóris** está situado entre as pregas dos pequenos lábios, na sua parte superior, onde os dois pequenos lábios se unem formando o **prepúcio** sobre o topo da **glândula clitoridiana**. O **clitóris**, homólogo feminino do pênis, é coberto por epitélio **pavimentoso** estratificado e é constituído por dois **corpos eréteis** contendo numerosos vasos **sanguíneos** e nervos sensitivos, incluindo corpúsculos de Meissner e de Pacini, que são sensíveis durante a excitação sexual.

Glândulas Mamárias

As glândulas mamárias são glândulas tubuloalveolares compostas constituídas por 15 a 20 lobos, que se irradiam do mamilo e estão separados uns dos outros por tecido adiposo e conjuntivo.

As **glândulas mamárias** secretam leite, um fluido contendo proteínas, lipídios e lactose, assim como linfócitos e monócitos, anticorpos, sais minerais e vitaminas solúveis em gorduras, a fim de oferecer uma nutrição adequada para o recém-nascido.

Em ambos os sexos, as glândulas mamárias têm a mesma origem e a mesma estrutura até a puberdade. Nesta época, mudanças nas secreções hormonais da mulher causam um maior desenvolvimento e mudanças estruturais destas glândulas. A secreção de **estrógeno** e **progesterona** pelo ovário (e, mais tarde, pela placenta) e de **prolactina**, pelas células acidófilas da hipófise anterior, dão início ao desenvolvimento de **lóbulos** e **dúctulos terminais**. O desenvolvimento completo da porção ductal da mama requer **glicocorticóides** e ainda a ativação por **somatotrofina**.

Concomitantemente com estes eventos, há um aumento de tecido conjuntivo e adiposo do estroma levando ao crescimento da glândula. O desenvolvimento completo ocorre em torno dos 20 anos de idade havendo pequenas mudanças cíclicas durante cada período menstrual, enquanto grandes mudanças ocorrem durante a gravidez e a **lactação**. Mais ou menos em torno dos 40 anos de idade, as partes secretoras assim como alguns dos **ductos** e dos elementos do tecido conjuntivo começam a atrofiar-se e este processo continua até a menopausa.

As glândulas das mamas são classificadas como **glândulas tubuloalveolares compostas**, constituídas por 15 a 20 lobos, que se irradiam do mamilo e estão separados uns dos outros por tecido conjuntivo e adiposo. Cada lobo é drenado por seu próprio **ducto lactífero**, que vai diretamente para o **mamilo**, onde se abre na superfície. Antes de chegar ao mamilo, cada ducto se dilata formando um **seio lactífero**, que armazena leite, e depois se estreita antes de chegar ao mamilo.

Glândulas Mamárias em Repouso

Os alvéolos não estão desenvolvidos na glândula mamária em repouso.

As glândulas mamárias **em repouso**, ou **não secretoras**, da mulher não grávida têm a mesma estrutura básica que as glândulas mamárias em lactação (ativas), exceto por serem menores e não possuírem alvéolos desenvolvidos, o que somente ocorre durante a gravidez. Antes de se abrirem no mamilo, os ductos **lactíferos** são revestidos por epitélio **pavimentoso** (queratinizado). O seio lactífero e o ducto lactífero que se dirige a ele são revestidos por epitélio cubóide estratificado, enquanto os ductos menores que se dirigem para o ducto lactífero são revestidos por epitélio colunar simples. Células mioepiteliais estreladas, situadas entre o epitélio e a lâmina basal, também envolvem os alvéolos em desenvolvimento e se tornam funcionais durante a gravidez.

Glândulas Mamárias Lactantes (Ativas)

Durante a gravidez, as porções terminais dos ductos se ramificam, crescem e formam unidades secretoras denominadas alvéolos.

As **glândulas mamárias** são ativadas por picos elevados de **estrógeno** e **progesterona**, durante a gravidez, tornando-se glândulas lactantes fornecedoras de leite para o recém-nascido. Nesta época, as porções terminais dos ductos se ramificam e crescem e alvéolos formam-se e amadurecem (Fig. 20.18). Com o avanço da gravidez, as mamas crescem em consequência da hipertrofia do parênquima glandular e ingurgitamento pelo **colostro**, um fluido rico em proteínas, preparando-se para o recém-nascido. Alguns dias após o nascimento, quando os níveis de estrógeno e progesterona já caíram, a **prolactina**, secretada pelas células acidófilas da hipófise anterior, ativa a secreção de leite, que substitui o colostro.

Os **alvéolos** das glândulas mamárias lactantes (ativas) são constituídos por células cubóides parcialmente envolvidas por uma rede de células **mioepiteliais**. Estas células secretoras possuem **REG** e mitocôndrios abundantes, vários complexos de Golgi, muitas gotículas de lipídio e numerosas vesículas (Fig. 20.19) contendo caseínas (proteínas do leite) e lactose. Entretanto, nem todas as regiões do alvéolo estão no mesmo estágio de produção, pois diferentes ácinos mostram diferentes graus de preparação para a síntese de substâncias do leite (Fig. 20.20).

As secreções das células alveolares são de dois tipos: lipídios e proteínas.

Os **lipídios** são armazenados como gotículas citoplasmáticas. Eles são liberados pelas células secretoras possivelmente pelo modo **apócrino** de exocitose, enquanto pequenas gotículas coalescem formando gotículas cada vez maiores, que se dirigem para a periferia da célula. Chegando à periferia, elas se projetam na luz como bolhas citoplasmáticas; eventualmente, estas bolhas contendo gotículas de lipídios são arrancadas e tornam-se parte do produto de secreção. Então, cada bolha é constituída por uma gotícula central de lipídio envolvida por uma borda estreita de citoplasma delimitado por plasmalema.

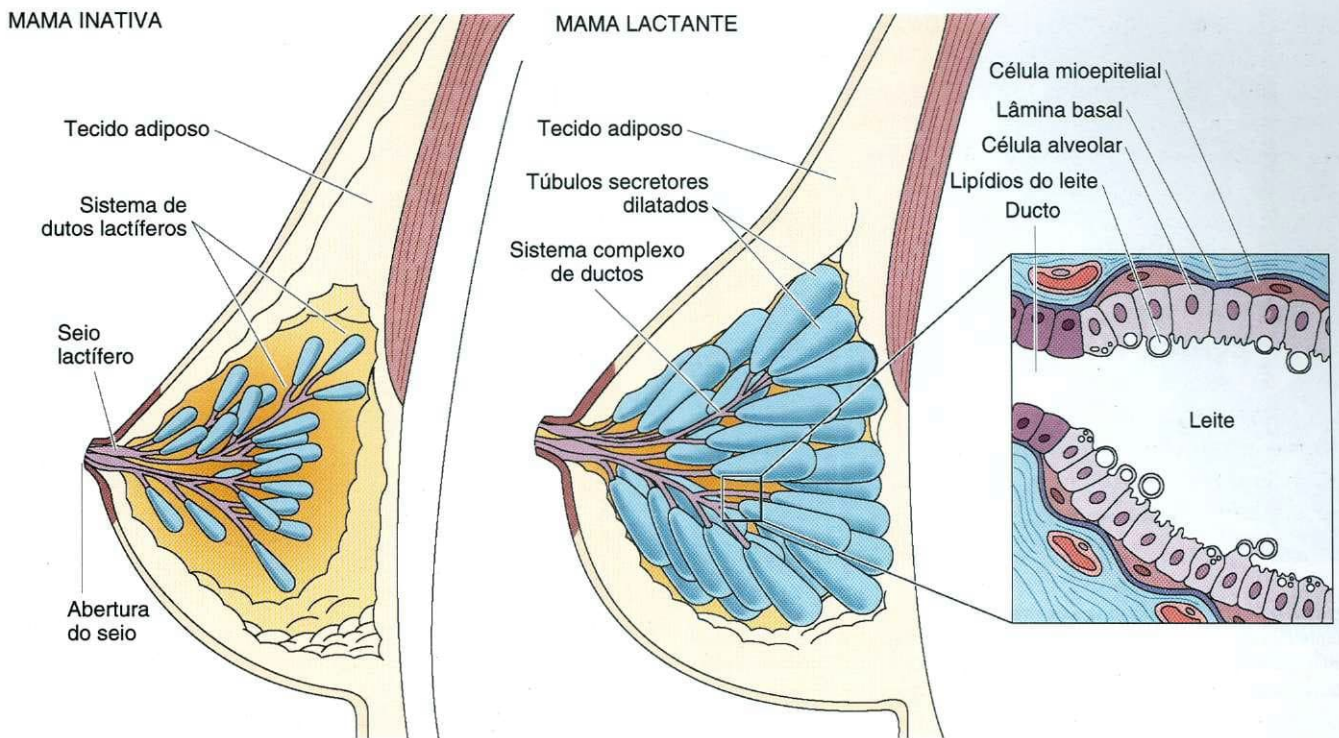


Fig. 20.18 Diagrama comparando as diferenças entre as glândulas da mama inativa e lactante.

As proteínas sintetizadas por estas células secretoras são liberadas pelas células pelo modo **merócrino** de exocitose de uma maneira muito semelhante à que se esperaria de outras células que sintetizam e liberam proteínas no espaço extracelular.

Aréola e Mamilo

A **aréola** é a pele circular, fortemente pigmentada, da parte central da mama. Sua borda contém glândulas sudoríparas e sebáceas, assim como as glândulas areolares (de **Montgomery**), que se assemelham tanto a glândulas sudoríparas como a glândulas mamárias. No centro da aréola fica o mamilo, uma protuberância coberta por epitélio pavimentoso estratificado contendo as aberturas terminais dos ductos lactíferos. Nas mulheres de pele clara, o mamilo tem uma cor rosada resultante do sangue presente na rica rede de vasos **sanguíneos** das longas papilas dérmicas situadas junto da superfície. Durante a gravidez, esta cor torna-se mais escura por causa do aumento da pigmentação da aréola e do mamilo.

O eixo central do mamilo é constituído por tecido conjuntivo denso com abundantes fibras elásticas ligadas à pele circundante ou entrelaçadas no tecido conjuntivo, assim como por abundantes fibras musculares lisas. O enrugamento da pele do mamilo resulta da fixação de fibras **elásticas**. As abundantes fibras musculares lisas estão dispostas de duas maneiras: **circularmente** em torno do mamilo e **longitudinalmente** se irradiando ao longo do eixo maior do mamilo. A contração destas fibras musculares lisas é responsável pela ereção do mamilo.

A maioria das glândulas sebáceas, situadas em torno dos ductos lactíferos, abre-se na superfície ou nos lados do mamilo, apesar de algumas abrirem-se nos ductos lactíferos pouco antes de estes ductos se abrirem na superfície.

Secreções das Glândulas Mamárias

A **prolactina** é a responsável pela produção de leite pelas glândulas mamárias; a **oxitocina** é responsável pelo reflexo da ejeção do leite.

Apesar de a glândula mamária estar preparada para secretar leite até mesmo antes do nascimento, alguns hormônios proíbem que isto ocorra. Entretanto, na mulher adulta, quando a placenta se separa, a **prolactina** produzida pela hipófise anterior estimula a produção de leite, que chega a sua capacidade total em alguns dias. Antes disso, durante os 2 a 3 primeiros dias após o nascimento, é secretado um fluido espesso, rico em proteínas, denominado **coloostro**. Esta secreção com alto teor de proteínas, rica em vitamina A, sódio e cloreto, também contém linfócitos e monócitos, sais minerais, lactalbumina e anticorpos (imunoglobulina A) para nutrir e proteger o recém-nascido.

O leite, geralmente produzido por volta do 4.º dia após o parto, é um fluido que contém sais minerais, eletrólitos, carboidratos (incluindo **lactose**), imunoglobulinas (principalmente imunoglobulina A), proteínas (incluindo **caseínas**) e lipídios. A produção de leite resulta de estímulos visuais, táteis, manuseio pelo recém-nascido e a expectativa da amamentação, eventos que criam um pico de liberação de prolactina. Uma vez iniciada, a produção de leite é contínua, **COM** o leite sendo armazenando no sistema de dutos.

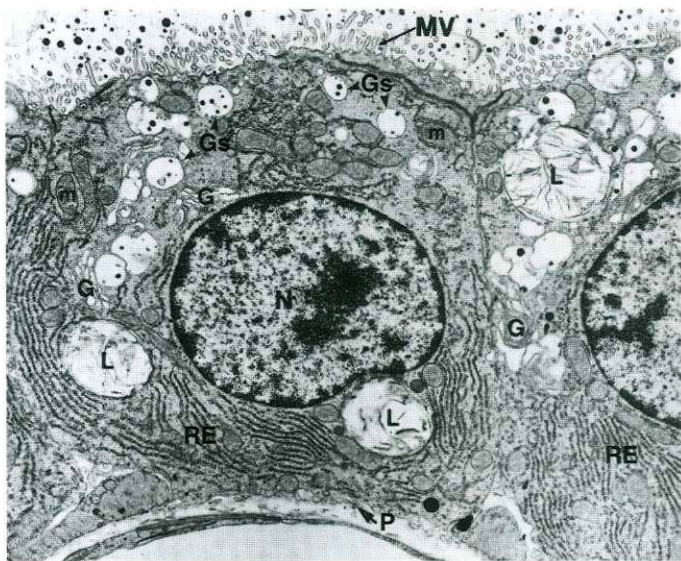


Fig. 20.19 Micrografia eletrônica de uma célula acinosa da glândula mamária lactante de rato. Notar as grandes gotículas de lipídio (L), o retículo endoplasmático granular (RE) abundante e o aparelho de Golgi (G). P, pregas do plasmalema basal; m, mitocôndrios; MV, microvilosidades; Gs, grânulos de secreção (9.000X). (De Clermont Y, Xia I, Rambourg A, et al: Structure of the Golgi apparatus in stimulated and nonstimulated acinar cells of mammary glands of the rat. Anat Rec 237:308-317, 1993. Copyright © 1993. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

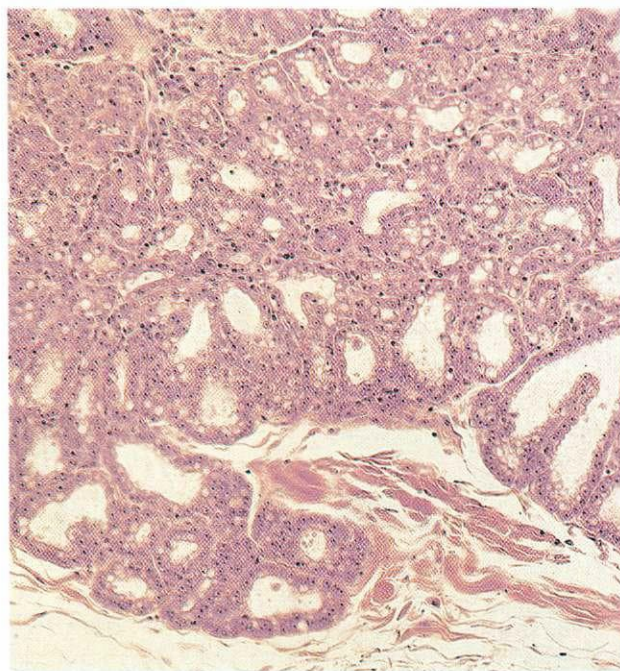


Fig. 20.20 Micrografia óptica da glândula mamária humana. Observar os glomérulos aglomerados, e notar que as várias regiões da glândula estão em diferentes estágios do processo de secreção (132X).

Concomitantemente com a produção de prolactina, a **oxitocina** é liberada pelo lobo posterior da hipófise. A oxitocina inicia o **reflexo da ejeção de leite** induzindo contrações das células mioepiteliais em torno dos alvéolos e dos ductos, levando à expulsão do leite.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

As mães que não podem **amamentar** seus filhos dentro de um esquema regular de amamentação têm a tendência de apresentar má lactação. Isto pode levar à tomada da decisão de interromper totalmente a amamentação, o

que leva a criança a ser privada da imunidade passiva que lhe é conferida por anticorpos vindos da mãe.

O **câncer da mama**, um dos cânceres mais comuns das mulheres, pode ser de dois tipos: **carcinoma ductal** das células ductais, e **carcinoma lobular** dos ductos terminais. Quando a detecção não é precoce, o prognóstico é pobre porque o carcinoma pode dar **metástases** nos nodos linfáticos axilares e, de lá, para os pulmões e encéfalo. Por recomendação da profissão médica, a detecção **precoce**, através do auto-exame e da mamografia, tem ajudado a reduzir a taxa da mortalidade do câncer de mama.

Sistema Reprodutor Masculino

21

O sistema reprodutor masculino é constituído por dois **testículos** suspensos dentro do escroto, pelo sistema de **dutores genitais** intratesticulares e extratesticulares, **glândulas** associadas e pelo órgão de copulação masculino, o **pênis** (Fig. 21.1). Os testículos são responsáveis pela formação dos gametas masculinos, denominados **espermatozoides**, assim como pela síntese, armazenamento e liberação do hormônio sexual masculino, a **testosterona**.

As glândulas associadas ao trato reprodutor masculino são as duas **vesículas seminais**, a **próstata** e as duas **glândulas bulbouretrais (de Cowper)**. Estas glândulas produzem a parte não celular do **sêmen** (espermatozoides suspensos nas secreções das glândulas acessórias), que não somente nutre os espermatozoides mas também oferece um veículo fluido para lançá-los no trato reprodutor feminino. O **pênis** tem uma dupla função: Ele lança o sêmen no trato reprodutor feminino durante a cópula, e serve de conduto para a urina conduzindo-a da bexiga para o exterior do corpo.

TESTÍCULOS

Os dois testículos, situados no escroto, são órgãos que produzem espermatozoides e testosterona.

O testículo de um homem maduro é um órgão com aproximadamente 4 cm de comprimento, 2 a 3 cm de largura e 3 cm de espessura. Durante a **embriogênese**, os testículos se desenvolvem **retroperitonealmente** sobre a parede posterior da cavidade abdominal. Ao descenderem para o escroto, eles levam junto com eles uma porção de peritônio. Esta **evaginação peritoneal**, a **túnica vaginal**, forma uma cavidade serosa que envolve, parcialmente, o aspecto ântero-lateral de cada testículo dando-lhe um certo grau de mobilidade dentro de seu compartimento no escroto.

Estrutura Geral e Irrigação

Septos de tecido conjuntivo dividem o testículo em lóbulos, cada um dos quais contém de um a quatro túbulos seminíferos.

O testículo está envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso não modelado denominada **túnica albugínea**. Imediatamente abaixo desta camada, há tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado, a **túnica vascular**, que forma a cápsula vascular do testículo. O aspecto posterior da túnica albugínea é um pouco espesso formando o **mediastino do testículo**, a partir do qual se irradiam septos de tecido conjuntivo, que subdividem o testículo em aproximadamente 250 compartimentos piramidais, intercomunicantes, que constituem os **lóbulos do testículo** (Fig. 21.2).

Cada lóbulo contém de um a quatro **túbulos seminíferos**, de fundo cego, envolvidos por tecido conjuntivo frouxo, ricamente innervado e altamente vascularizado, derivado da túnica vascular. Pequenos agrupamentos de células endócrinas, as **células intersticiais (de Leydig)**, estão dispersos por este tecido conjuntivo (ver adiante). Estas células são as responsáveis pela síntese da testosterona.

Os espermatozoides são produzidos pelo **epitélio seminífero** dos túbulos seminíferos. Os espermatozoides dirigem-se para curtos dutos retos, os **túbulos retos**, que unem a extremidade aberta de cada túbulo seminífero à **rede testicular**, um sistema de espaços **labirínticos** situado no mediastino do testículo. Os espermatozoides saem da rede testicular através de 10 a 20 túbulos curtos, os **dutores eferentes**, que acabam se fundindo com o **epidídimo**.

A irrigação do testículo origina-se da **artéria testicular**, que desce junto com o testículo para o escroto acompanhando o **duto deferente (vas deferens)**. A artéria testicular forma vários ramos, antes de perfurar a cápsula do testículo formando os elementos vasculares intratesticulares. Os leitos capilares dos testículos são coletados por várias veias, o **plexo pampiniforme venoso**, que estão enroladas em torno da artéria testicular. Juntos, artéria, veias e duto deferente formam o **cordão espermático**, que cruza o canal inguinal, a passagem que comunica a cavidade abdominal com o escroto.

Osangue do plexo pampiniforme venoso, que é mais frio do que o da artéria testicular, age abaixando a temperatura do sangue arterial, formando, desta maneira, um **sistema de troca**

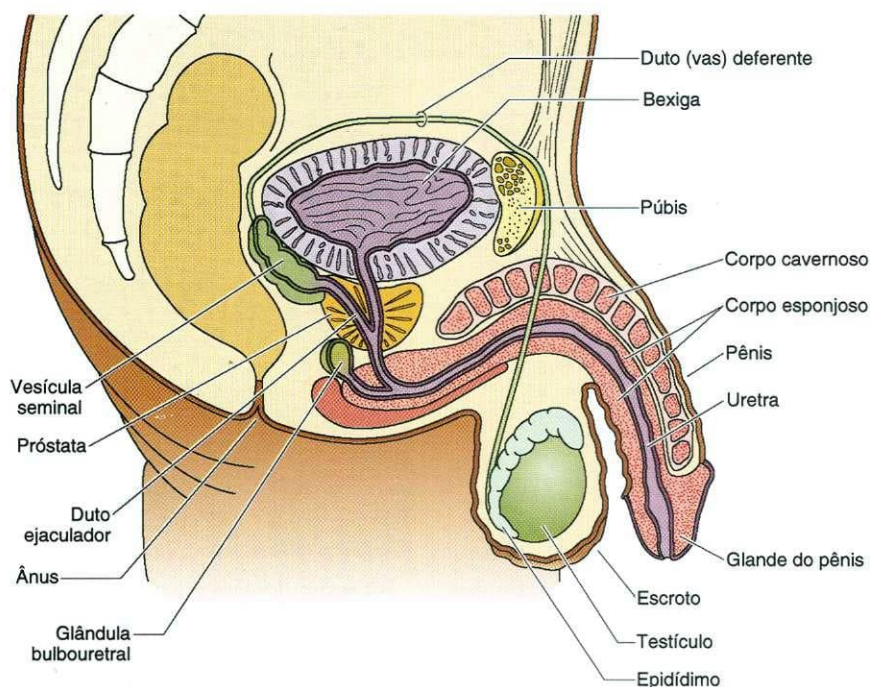


Fig. 21.1 Desenho esquemático do sistema reprodutor masculino.

de calor contracorrente. Assim, ele ajuda a manter a temperatura dos testículos alguns graus abaixo do restante do corpo. Nesta temperatura mais baixa (35°C), os espermatozoides se desenvolvem normalmente; na temperatura normal do corpo, os espermatozoides que se formam são estéreis.

Túbulos Seminíferos

Os túbulos seminíferos são constituídos por um espesso epitélio seminífero envolvido por um delgado tecido conjuntivo, a túnica própria.

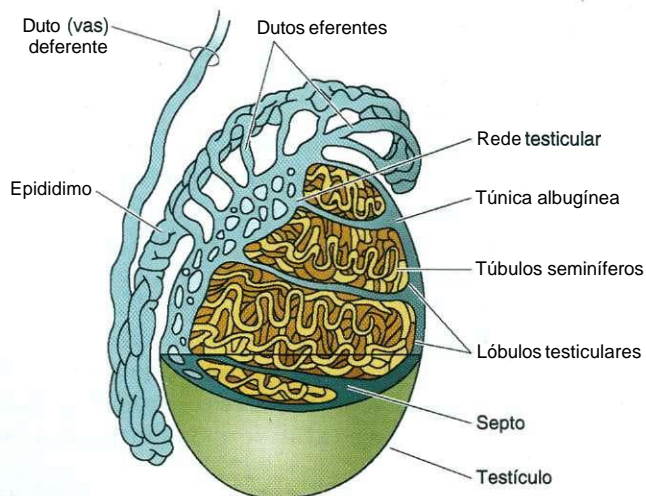


Fig. 21.2 Desenho esquemático do testículo e do epidídimo. Os lóbulos e seu conteúdo estão desenhados fora de escala.

Os **túbulos seminíferos** são túbulos ocos, altamente contorcidos, com 30 a 70 cm de comprimento e 150 a 250 μm de diâmetro, e estão circundados por extensos leitos capila-

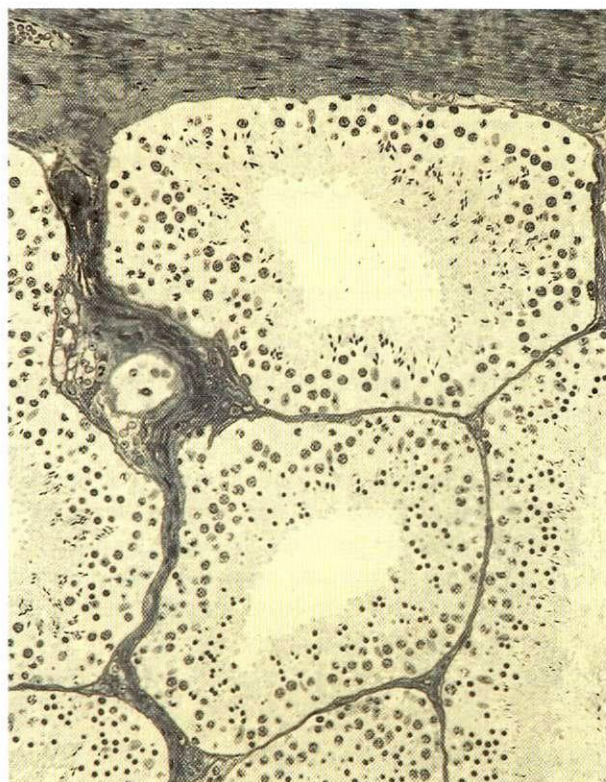


Fig. 21.3 Fotomicrografia da cápsula do testículo de macaco e secções transversais de túbulos seminíferos (132X).

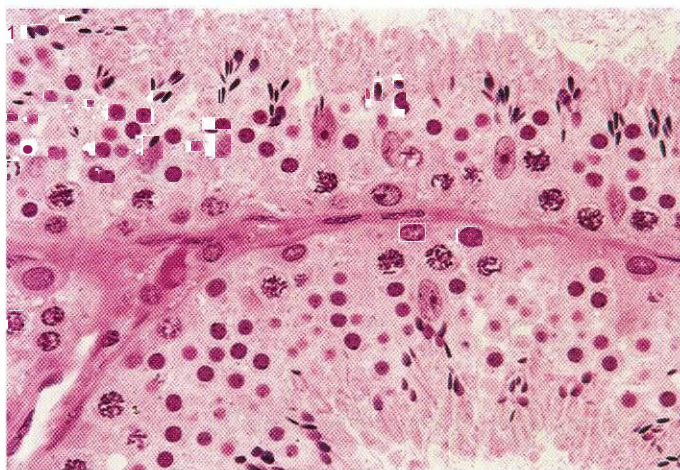


Fig. 21.4 Túbulo seminífero.

res. Cerca de 1.000 túbulos seminíferos estão presentes em cada testículo, com um comprimento total de quase 0,5 km. Estes túbulos estão dedicados à produção de espermatozoides.

A parede do túbulo seminífero é constituída por uma delgada camada de tecido conjuntivo, a **túnica própria**, e o espesso epitélio seminífero. A túnica própria e o epitélio seminífero estão separados um do outro por uma **lâmina basal** bem desenvolvida. O tecido conjuntivo é constituído principalmente por delicados feixes entrelaçados de fibras de colágeno do tipo I contendo várias camadas de fibroblastos. Em alguns animais, mas não no homem, **células mióides**, semelhantes a músculo liso, também estão presentes; estas células dão contratilidade aos túbulos seminíferos dos animais.

O epitélio seminífero (ou **epitélio germinativo**) tem várias camadas de células (Figs. 21.3 e 21.4) e é constituído por dois tipos de células: as células de Sertoli e as células espermatogênicas (Fig. 21.5; ver Fig. 21.4). Estas últimas estão em diferentes estágios de maturação.

Células de Sertoli

As células de Sertoli sustentam, protegem e nutrem as células espermatogênicas; fagocitam restos citoplasmáticos de espermátides; secretam a proteína ligante de andrógeno, hormônios e um meio nutritivo; e estabelecem a barreira hematotesticular.

As células de Sertoli são colunares altas, cujas membranas celulares laterais possuem dobras complexas, que tornam impossível, ao microscópio óptico, distinguir os limites celulares laterais. Suas membranas celulares apicais também são muito pregueadas e lançam projeções na luz do túbulo seminífero. Estas células têm um núcleo basal, claro e oval, com um nucléolo de posição central (ver Fig. 21.5). O citoplasma contém inclusões, os **cristalóides de Charcot-Böttcher**, cuja composição e função são desconhecidas.

A microscopia eletrônica mostra que o citoplasma das células de Sertoli está repleto de perfis de retículo endoplasmático liso, e uma quantidade limitada de retículo endoplasmático granular (REG). Esta célula também tem numerosos mito-

côndrios, um aparelho de Golgi bem desenvolvido e numerosas vesículas pertencentes ao complexo endossômico. Os elementos do citoesqueleto também são abundantes indicando que uma das funções desta célula é a de dar apoio estrutural para os gametas em desenvolvimento.

As membranas celulares laterais de células de Sertoli adjacentes formam junções de oclusão umas com as outras, subdividindo a luz do túbulo seminífero em dois compartimentos concêntricos isolados um do outro (Fig. 21.6; ver Fig. 21.5). O **compartimento basal** é mais estreito, está localizado basalmente às **zônulas de oclusão**, e circunda o **compartimento adluminal**, mais largo. Assim, as **zônulas de oclusão** desta célula estabelecem uma barreira hematotesticular que isola o compartimento junto da luz da influência do tecido conjuntivo, protegendo, desta maneira, os gametas em desenvolvimento do sistema imunológico. Como a espermatogênese começa após a puberdade, as células germinativas que iniciam sua diferenciação, as quais são dotadas de um número diferente de cromossomos e expressam diferentes receptores e moléculas de superfície de membrana, seriam consideradas “células estranhas” pelo sistema imunológico. Caso as células germinativas não fossem isoladas do compartimento do tecido conjuntivo pelas **zônulas de oclusão** das células de Sertoli, seria montada uma reação imune contra elas.

As células de Sertoli exercem as seguintes funções:

- Sustentação física e nutricional das células germinativas em desenvolvimento
- Fagocitose do citoplasma eliminado durante a espermiogênese
- Estabelecimento de uma barreira hematotesticular através da formação de **zônulas de oclusão** entre células de Sertoli adjacentes
- Síntese e liberação da **proteína ligante de andrógeno (ABP, androgen-binding protein)**, uma macromolécula que facilita o aumento da concentração de testosterona nos tú-

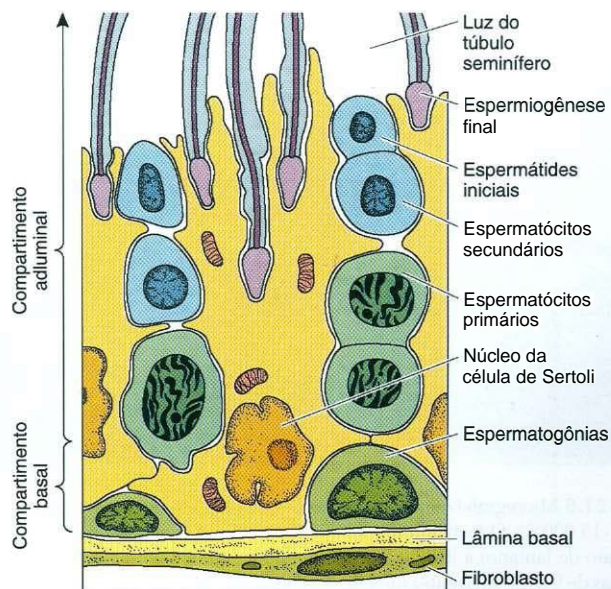


Fig. 21.5 Desenho esquemático do epitélio seminífero.

bulos seminíferos ligando-se a ela e a impedindo de deixar o túbulo

- Síntese e liberação (durante a **embriogênese**) do **hormônio antimileriano**, que suprime a formação do duto de Müller (precursor do sistema reprodutor feminino) estabelecendo, assim, a “**masculinidade**” do embrião em desenvolvimento
- Síntese e secreção de **inibina**, um hormônio que inibe a liberação do hormônio foliculo estimulante (FSH) pela hipófise anterior
- Secreção de um meio rico em **frutose** que nutre os espermatozoides e facilita seu transporte para os dutos **genitais**
- Síntese e secreção da **transferrina testicular**, uma apoproteína que aceita ferro da transferrina do soro e o conduz para os gametas em maturação

Células Espermatogênicas

O processo da espermatogênese, através do qual as espermatogônias dão origem aos espermatozoides, está dividido em três fases: espermatocitogênese, meiose e espermiogênese.

A maioria das células que compõe o espesso epitélio seminífero são **células espermatogênicas** em diferentes estágios de maturação (ver Fig. 21.5). Algumas destas células, as **espermatogônias**, estão localizadas no compartimento basal, enquanto a maioria das células em desenvolvimento — **espermátócitos primários**, **espermátócitos secundários**, **espermátides** e **espermatozoides** — ocupa o compartimento junto da luz. As espermatogônias são células **diploides** que passam por divisão mitótica formando mais espermatogônias assim como espermátócitos primários, que migram do compartimento basal para o compartimento junto à luz. Os espermátócitos primários entram na **primeira divisão meiótica** formando **espermátócitos secundários**, que passam pela **segunda divisão meiótica** formando células **haploides** denominadas **espermátides**. Estas células haploides transformam-se em espermatozoides maduros descartando grande parte de seu citoplasma, **rearranjando** suas organelas e formando um flagelo.

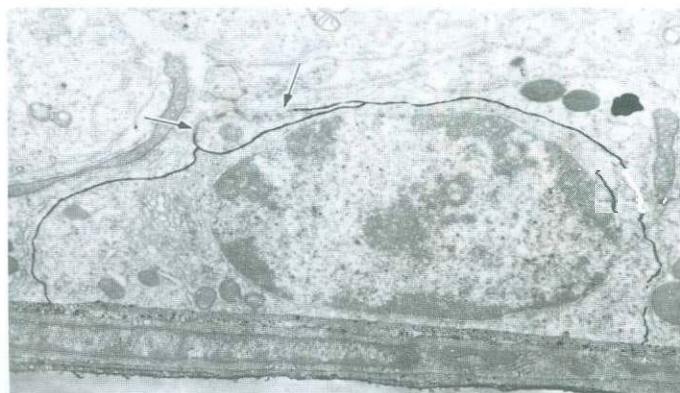


Fig. 21.6 Micrografia eletrônica do compartimento basal do epitélio seminífero (15.000X). O testículo foi perfundido com um marcador elétron-opaco (nitrito de lantano) a fim de mostrar que as junções de oclusão (*setas*) entre células de Sertoli adjacentes impedem a entrada do marcador no compartimento junto da luz. (De Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 19SS.)

Os vários tipos celulares resultantes deste processo de maturação celular, denominado **espermatogênese**, são apresentados de modo esquemático na Fig. 21.7. O processo de maturação está dividido em três fases:

- **Espermatocitogênese:** diferenciação das espermatogônias em espermátócitos primários
- **Meiose:** divisão de redução por meio da qual os espermátócitos primários reduzem seu complemento cromossômico formando espermátides haploides
- **Espermiogênese:** transformação de espermátides em espermatozoides

Diferenciação das Espermatogônias

Na puberdade, a testosterona induz as espermatogônias ($2n$) para entrarem no ciclo celular.

As **espermatogônias** são pequenas células germinativas diploides localizadas no compartimento basal dos túbulos seminíferos (ver Figs. 21.6 e 21.7). Estas células estão situadas sobre a lâmina basal e, após a puberdade, são influenciadas pela testosterona e entram no ciclo celular. Há três categorias de **espermatogônias**:

- 1 As **espermatogônias tipo A escuras** são células pequenas ($12\ \mu\text{m}$ de diâmetro), em forma de domo. Elas possuem núcleo oval, achatado, com heterocromatina abundante, que dá um aspecto denso ao núcleo. As espermatogônias tipo A escuras são **células de reserva**, que *não* entram no ciclo celular, mas podem fazê-lo. Quando entram em mitose, elas formam espermatogônias tipo A escuras adicionais assim como espermatogônias tipo A claras.
- 2 As **espermatogônias tipo A claras** são idênticas às células do tipo A escuras, mas seus núcleos têm eucromatina abundante, o que lhes dá um aspecto claro. Estas células têm somente algumas organelas, incluindo mitocôndrios, um complexo de Golgi limitado, algum **REG** e numerosos ribossomos livres. A testosterona induz a **proliferação** destas células dando origem, por mitose, a espermatogônias tipo A claras adicionais e a espermatogônias tipo B.
- 3 As **espermatogônias tipo R** assemelham-se às espermatogônias tipo A claras, mas, geralmente, seus núcleos são redondos e não achatados. Estas células também se dividem por mitose dando origem a espermátócitos primários.

Divisão Meiótica dos Espermátócitos

A **primeira divisão meiótica** dos espermátócitos primários, seguida pela **segunda divisão meiótica** dos espermátócitos secundários, reduz o número de cromossomos e o conteúdo de ácido desoxirribonucleico (DNA) levando as espermátides para o estado haploide (n).

Logo depois de os espermátócitos primários se formarem, eles migram do compartimento basal para o compartimento junto da luz. Quando os espermátócitos primários migram entre células de Sertoli adjacentes, estas formam **zônulas de oclusão** com as células de Sertoli e, desta maneira, ajudam a manter a integridade da barreira **hematotesticular**. Os espermátó-

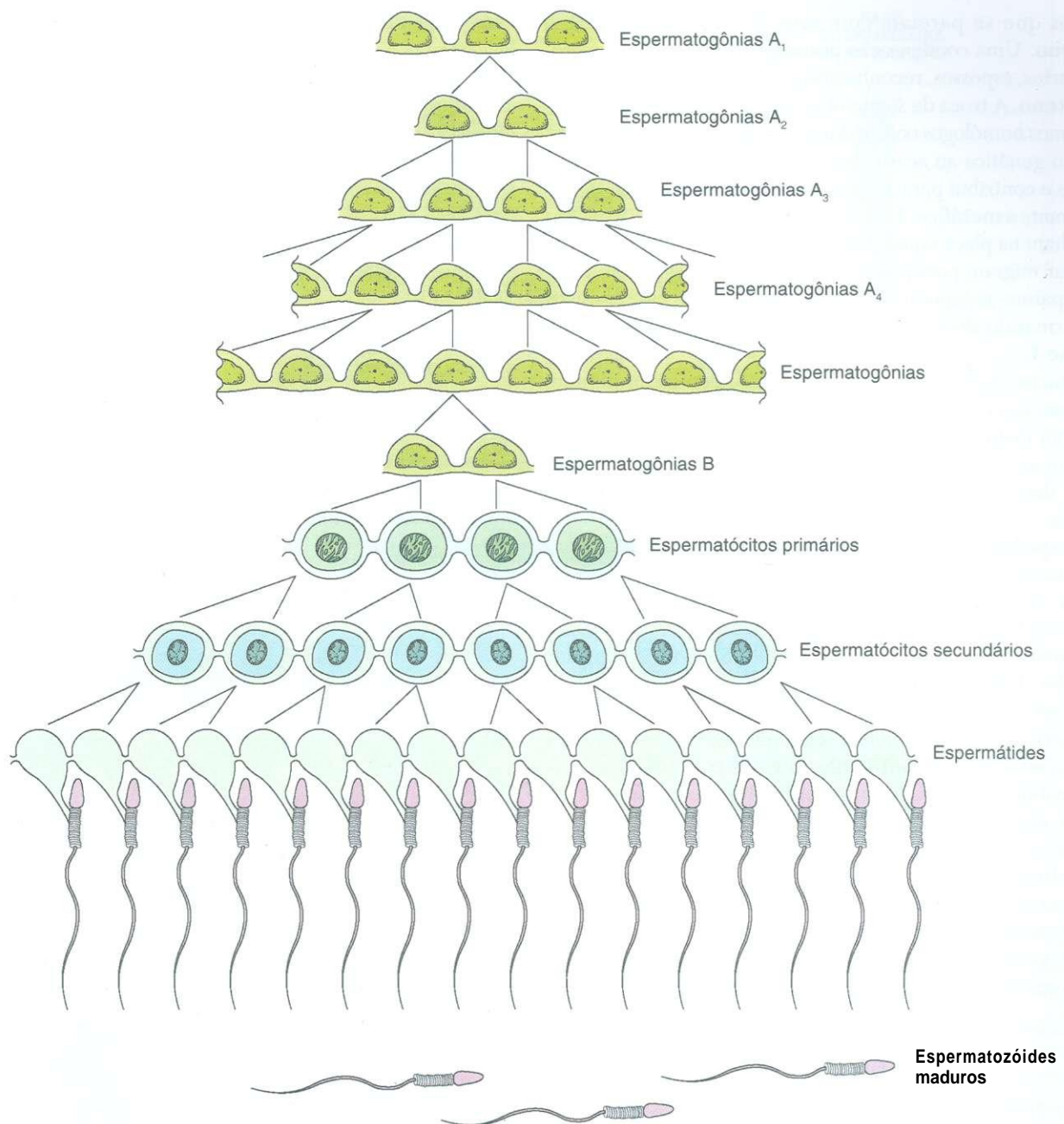


Fig. 21.7 Desenho esquemático da espermatogênese mostrando as pontes intercelulares que mantêm o sincício durante a diferenciação e a maturação. (Modificado de Ren X-D, Russell L: Clonal development of interconnected germ cells in the rat and its relationship to the segmental and subsegmental organization of spermatogenesis. *Am J Anat* 192:127, 1991. Copyright © 1991. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

citocitos primários são as maiores células do epitélio seminífero (ver Fig. 21.5). Eles possuem núcleo grande, vesiculoso, cujos cromossomos estão em vários estágios de condensação. Pouco depois de sua formação, os espermatócitos primários duplicam seus cromossomos retornando ao conteúdo $4n$ de DNA e ao número diplóide ($2n$) de cromossomos.

Durante a **primeira divisão meiótica**, o conteúdo de DNA de cada célula-filha é reduzido para a metade (DNA $2n$) e o número de cromossomos reduzido para haplóide (n). Durante a **segunda divisão meiótica**, o conteúdo de DNA de cada célula-filha é reduzido para haplóide (DNA $1n$), enquanto o

número de cromossomos permanece sem modificação (haplóide).

A **prófase I** da primeira divisão meiótica dura 22 dias e envolve quatro estágios:

- a Leptóteno
- Zigóteno
- Paquíteno
- Diacinese

Durante o **leptóteno**, os cromossomos de um espermatócito primário começam a condensar-se formando longos fila-

mentos que se pareiam COM seus homólogos durante o **zigóteno**. Uma condensação posterior resulta em cromossomos curtos, espessos, reconhecíveis como **tétrades**, durante o **paquíteno**. A troca de segmentos (**crossing-over**) entre cromossomos homólogos ocorre durante a **diacinese**; esta recombinação genética ao acaso resulta no genoma único de cada gameta e contribui para a variação do acervo genético.

Durante a **metáfase I**, os cromossomos homólogos pareados se alinham na placa equatorial. Na **anáfase I**, os membros de cada par migram para pólos opostos da célula e as células-filhas separam-se (apesar de persistir uma ponte citoplasmática), formando dois espermatócitos secundários durante a **telófase I**.

Como os cromossomos homólogos são segregados durante a anáfase, os cromossomos X e Y vão para espermatócitos secundários distintos, e acabam formando espermatozóides que possuem um cromossomo X ou Y. Portanto, é o espermatozóide que determina o sexo cromossômico (genético) do futuro embrião.

Os **espermátocitos secundários** são células relativamente pequenas e, como têm vida curta, não são vistos COM facilidade no epitélio seminífero. Estas células, que contêm DNA $2n$, não replicam seus cromossomos; elas entram rapidamente na segunda divisão meiótica formando duas **espermátides** haplóides (DNA $1n$).

Durante a mitose das espermatogônias e a meiose dos espermatócitos, a divisão nuclear (**cariocinese**) é acompanhada por uma **citocinese modificada**. Quando cada célula se divide formando duas células, uma **ponte citoplasmática** persiste entre elas, mantendo as duas células recém-formadas presas uma à outra (ver Fig. 21.7). Como esta divisão incompleta ocorre durante vários eventos mitóticos e meióticos, ela leva à formação de um **sincício** de células, um grande número de espermátides que estão ligadas uma à outra. Esta ligação torna as células espermatogênicas capazes de se comunicarem umas COM as outras e, desta maneira, sincronizar suas atividades.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A anormalidade mais comum causada pela não disjunção é denominada **síndrome de Klinefelter**. Usualmente, os indivíduos com esta síndrome têm XXY cromossomos (um cromossomo X extraordinário). Tipicamente eles não são férteis, são altos e magros e apresentam vários graus de características masculinas (incluindo pequenos testículos), e têm algum retardo mental.

Transformação das Espermátides (Espermio gênese)

As *espermátides* se desfazem de grande parte de seu citoplasma, rearranjam suas organelas e formam um flagelo transformando-se em *espermatozóides*; este processo de transformação é denominado *espermio gênese*.

As espermátides são células haplóides, redondas e pequenas (8 μ m de diâmetro). Todas as espermátides que constitu-

em a progênie de uma única espermatogônia tipo A clara estão ligadas uma à outra por pontes citoplasmáticas. Elas formam pequenos grupos e ocupam uma posição perto da luz do túbulo seminífero. Estas células têm REG abundante, numerosos mitocôndrios e um complexo de Golgi bem desenvolvido. Durante sua transformação em **espermatozóides**, elas acumulam enzimas hidrolíticas, rearranjam e reduzem o número de organelas, formam flagelos e um aparelho esquelético associado, e se desfazem de parte de seu citoplasma. Este processo de **espermio gênese** está subdividido em quatro fases (Figs. 21.8 e 21.9):

- Fase do Golgi
- Fase do capuz
- Fase do **ACROSSOMO**
- Fase da maturação

FASE DO GOLGI. Durante a **fase do Golgi** da espermio gênese, enzimas hidrolíticas são formadas no REG, modificadas no aparelho de Golgi e empacotadas na **rede trans** do

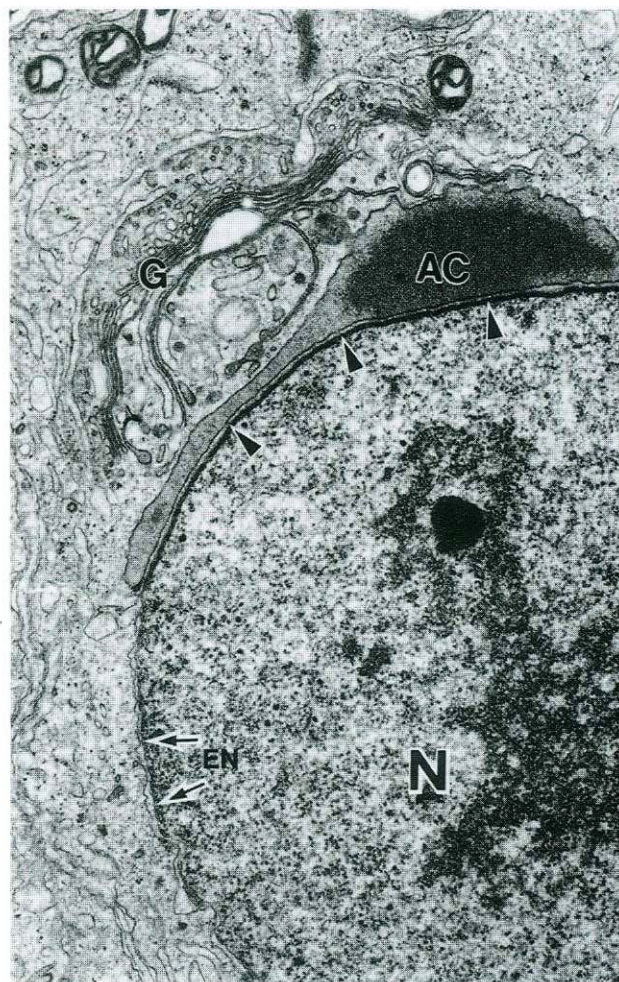


Fig. 21.8 Micrografia eletrônica do estágio do capuz de uma espermátide de roedor (18.000 \times). AC, acrosso; G, aparelho de Golgi; N, núcleo; EN, envoltório nuclear. (De Oshako S, Bunick D, Hess RA, et al: Characterization of a testis specific protein localized in the endoplasmic reticulum of spermatogenic cells. Anat Rec 238:335-348, 1994. Copyright © 1994. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons.)

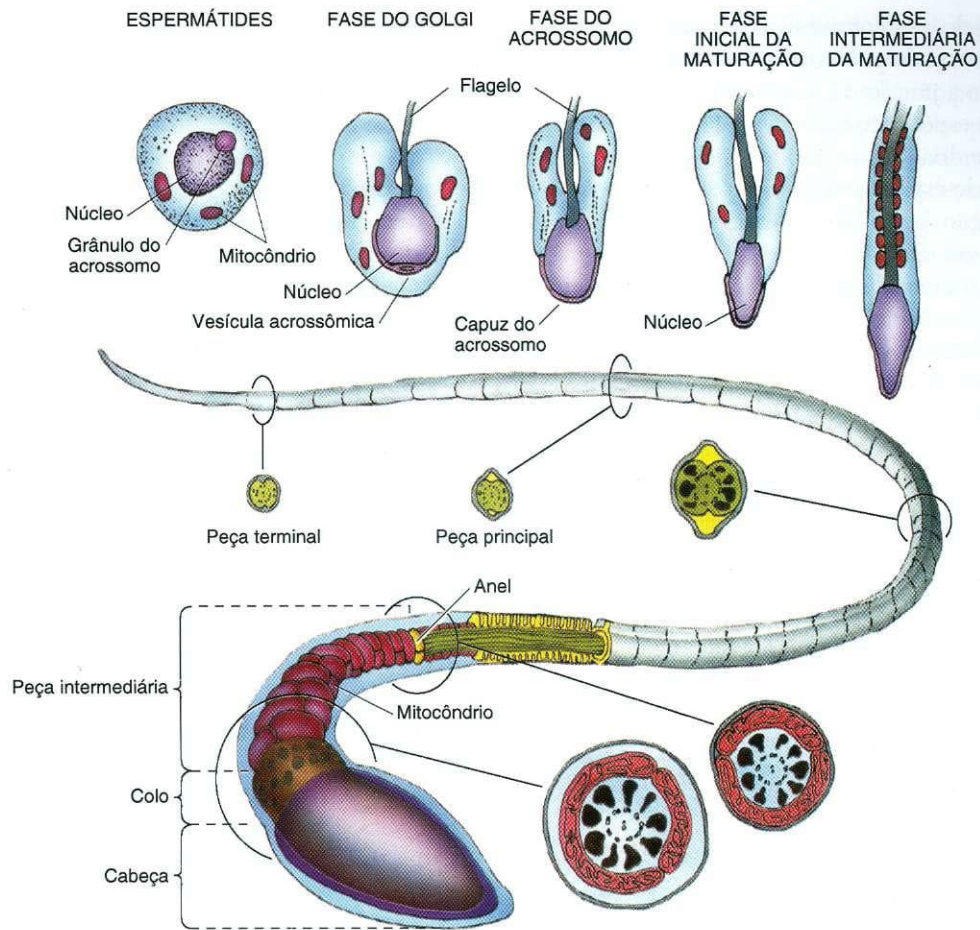


Fig. 21.9 Desenho esquemático da espermiogênese e de um espermatozoide maduro.

Golgi em pequenos grânulos **pré-acrossômicos** delimitados por uma membrana. Estas pequenas vesículas fundem-se umas COM as outras formando a **vesícula acrossômica**. As enzimas hidrolíticas destas vesículas são visualizadas na microscopia eletrônica como um material elétron-denso denominado **grânulo acrossômico**. A vesícula acrossômica entra em contato com e se liga ao envoltório nuclear formando, assim, o pólo anterior do espermatozoide em desenvolvimento.

Durante a formação da vesícula acrossômica, os centríolos deixam a vizinhança do núcleo e um deles participa da formação do **axonema do flagelo**. Depois do início da geração dos microtúbulos, os centríolos voltam para a vizinhança do núcleo ajudando a formação da **peça de conexão**, uma estrutura que circundará os centríolos (ver adiante na descrição do espermatozoide).

FASE DO CAPUZ. Durante a **fase do capuz**, a vesícula acrossômica aumenta de tamanho e sua membrana envolve parcialmente o núcleo (ver Fig. 21.8). Ao crescer para chegar a seu tamanho final, esta vesícula recebe a denominação de **acrossomo (capuz acrossômico)**.

FASE DO ACROSSOMO. A **fase do acrossomo** caracteriza-se por várias modificações da morfologia da espermatíde. O núcleo torna-se condensado, a célula se alonga e os mitocôndrios mudam de localização.

Os cromossomos tornam-se altamente condensados e compactados. Com a redução do volume dos cromossomos, o volume de todo o núcleo também diminui. Além disso, o núcleo torna-se achatado e assume uma morfologia específica.

Os microtúbulos juntam-se formando uma estrutura cilíndrica, a **manchete**, que auxilia o alongamento da espermatíde. Quando o alongamento do citoplasma alcança os microtúbulos

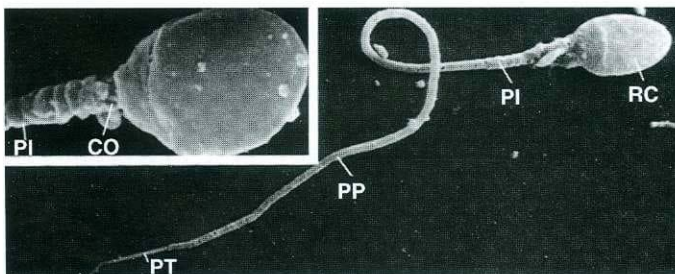


Fig. 21.10 Micrografia eletrônica de varredura de espermatozoides humanos. É mostrado um espermatozoide inteiro: região da cabeça (RC), peça intermediária (PI), peça principal (PP) e peça terminal (PT) (650×). Destaque, Cabeça, colo (CO) e peça intermediária (PI) (15.130×). (De Kessel RG; Tissue and Organs: A Text Atlas of Scanning Electron Microscopy. San Francisco, WH Freeman, 1979.)

do axonema do flagelo, os microtúbulos da manchete se dissociam. Seu lugar é ocupado pelo **anel**, uma estrutura eletrônica, que delimita a junção da **peça intermediária** com a **peça principal** do espermatozoide (ver Fig. 21.9). Forma-se uma bainha mitocondrial em torno do axonema da peça intermediária da cauda do espermatozoide.

Durante a formação da bainha mitocondrial e do alongamento da espermátide, em torno do axonema formam-se nove colunas de **fibras externas densas**. Estas fibras densas estão presas à peça de conexão formada durante a fase do Golgi. Depois de estabelecidas, as fibras densas tornam-se envolvidas por barras, uma série de estruturas densas, anulares, que formam a **bainha fibrosa**.

FASE DA MATURAÇÃO. A fase da maturação caracteriza-se pela eliminação de citoplasma da espermátide. Com a liberação do excesso de citoplasma, o sincício é rompido e espermatozoides individuais ficam livres da grande massa celular. Os restos citoplasmáticos são fagocitados pelas células de Sertoli e os espermatozoides soltos são liberados na luz do túbulo seminífero (**espermiação**).

Notar que os espermatozoides recém-formados são **imóveis** e incapazes da fertilização. Os espermatozoides ganham motilidade ao passarem pelo epididimo. Somente depois de entrarem no sistema reprodutor feminino é que os espermatozoides tornam-se **capacitados** (i.e., capazes da fertilização).

Estrutura dos Espermatozoides

Os espermatozoides são compostos por uma cabeça, que contém o núcleo, e uma cauda dividida em quatro regiões: colo, peça intermediária, peça principal e peça terminal.

Os **espermatozoides**, resultantes da espermatogênese, são células compridas ($\sim 65 \mu\text{m}$). Cada espermatozoide é constituído por uma cabeça, que contém o núcleo, e uma cauda, responsável pela maior parte de seu comprimento (Fig. 21.10; ver Fig. 21.9).

CABEÇA DO ESPERMATOZOÍDE. A cabeça, achatada, do espermatozoide tem cerca de $5 \mu\text{m}$ de comprimento e está envolvida pelo plasmalema (ver Fig. 21.9). Ela é ocupada pelo núcleo, elétron-denso e condensado, contendo 23 cromossomos, e pelo **acrossomo**, que envolve, parcialmente, o aspecto anterior do núcleo. O acrossomo entra em contato com a parte anterior da membrana celular do espermatozoide. Ele contém várias enzimas, que incluem neuraminidase, hialuronidase, fosfatase ácida, arilsulfatase e uma protease semelhante à tripsina denominada **acrosina**.

A ligação de um espermatozoide à molécula ZP3 da zona pelúcida desencadeia a **reação acrossômica**, a liberação das enzimas acrossômicas que digerem um caminho para o espermatozoide alcançar o ovócito, desta maneira facilitando o processo da fertilização (ver Cap. 20, Fig. 20.15). A reação acrossômica, assim como o processo da fertilização, estão descritos no Cap. 20.

CAUDA DO ESPERMATOZOÍDE. A cauda do espermatozoide está subdividida em quatro regiões: colo, peça intermediária, peça principal e peça terminal (ver Fig. 21.9). O plasmalema da cabeça é contínuo com a membrana plasmática da cauda.

O **colo** ($\sim 5 \mu\text{m}$ de comprimento) une a cabeça ao restante da cauda. Ele é constituído por um conjunto cilíndrico formado por nove colunas da **peça de conexão**, que envolve os dois centríolos, um dos quais usualmente está fragmentado. Os aspectos posteriores das densidades colunares são contínuos com as nove **fibras densas externas**.

A **peça intermediária** ($\sim 5 \mu\text{m}$ de comprimento) está localizada entre o colo e a peça principal. Ela se caracteriza pela presença da bainha mitocondrial, que envolve as **fibras densas externas** e o **axonema**, central. A peça intermediária pára no **anel**, uma estrutura densa, anular, à qual o plasmalema está aderido impedindo que a bainha mitocondrial se desloque em direção da cauda. Além disso, duas das nove fibras densas externas terminam no anel; as sete restantes continuam na peça principal.

A **peça principal** ($\sim 45 \mu\text{m}$ de comprimento) é o segmento mais comprido da cauda e se estende do anel até a peça terminal. O axonema da peça principal é contínuo com o da peça intermediária. As sete fibras densas externas envolvem o axonema e são contínuas com as da peça intermediária e, por sua vez, estão circundadas pela **bainha fibrosa**. A peça principal se adelgaça perto de sua extremidade caudal, onde terminam as fibras densas externas e a bainha fibrosa, e é contínua com a peça terminal.

A **peça terminal** ($\sim 5 \mu\text{m}$ de comprimento) é constituída pelo axonema central envolvido pelo plasmalema. Nos últimos $0,5$ a $1,0 \mu\text{m}$, o axonema está desorganizado, tornando evidentes 20 microtúbulos individuais dispostos ao acaso, em vez das nove duplas e dois isolados.

CICLO DO EPITÉLIO SEMINÍFERO

O epitélio seminífero apresenta ciclos de 16 dias; são necessários quatro ciclos para completar a espermatogênese.

Como as células germinativas originárias e uma mesma espermatogônia tipo A clara estão ligadas por pontos citoplasmáticos e formam um sincício, elas podem comunicar-se umas com as outras e sincronizar seu desenvolvimento. O exame cuidadoso do epitélio seminífero humano mostra seis possíveis associações características dos tipos celulares em desenvolvimento, que constituem os seis **estágios da espermatogênese**, pois estes correspondem às transformações que ocorrem na formação dos espermatozoides (Fig. 21.11). Cada corte transversal de um túbulo seminífero pode ser subdividido em três ou mais áreas cuneiformes, cada uma apresentando um estágio diferente da espermatogênese.

Estudos acompanhando o destino de timidina marcada com trítio (^3H -timidina) injetada no testículo de voluntários humanos mostraram que a radioatividade aparece em intervalos de 16 dias no mesmo estágio da espermatogênese. Os intervalos de 16 dias são denominados **ciclo do epitélio seminífero**, e o processo da espermatogênese requer a passagem por quatro ciclos, ou 64 dias. O exame de cortes seriados de um túbulo seminífero mostra que o mesmo estágio do epitélio seminífero continua a reaparecer em distâncias

específicas ao longo da extensão do túbulo. A distância entre dois estágios idênticos do epitélio **seminífero** é denominada **onda do epitélio seminífero**. Portanto, no ser humano, há seis ondas repetidas do epitélio seminífero, que correspondem aos seis estágios.

Células Intersticiais de Leydig

As células Intersticiais de Leydig, dispersas entre os elementos do tecido conjuntivo da túnica vascular, secretam testosterona.

Os túbulos seminíferos estão contidos dentro da túnica vascular, um tecido conjuntivo frouxo, altamente vascularizado, contendo fibroblastos, mastócitos e outras células normalmente presentes no tecido conjuntivo frouxo. Também se encontram dispersos por toda a túnica vascular pequenos acúmulos de

células endócrinas, as **células intersticiais (de Leydig)**, que produzem o hormônio **testosterona**.

As células intersticiais de Leydig são **poliédricas**, com aproximadamente 15 μm de diâmetro. Elas possuem um núcleo único, apesar de, ocasionalmente, poderem ser binucleadas. Elas são células produtoras de esteróides típicas, que possuem mitocôndrios **com** cristas tubulosas, um grande acúmulo de retículo endoplasmático liso e um aparelho de Golgi bem desenvolvido (Fig. 21.12). Estas células também contêm um pouco de R E G e numerosas gotículas de **lipídio**, mas elas não contêm vesículas de secreção, pois, provavelmente, a testosterona é liberada tão logo sua síntese seja completada. Também são evidentes lisossomos e peroxissomos, assim como pigmentos de lipocromo (especialmente em homens mais idosos). O citoplasma também contém proteínas cristalizadas, os **cristais de Reinke**, uma **característica** das células intersticiais humanas.

Seis estágios da espermatogênese no túbulo seminífero

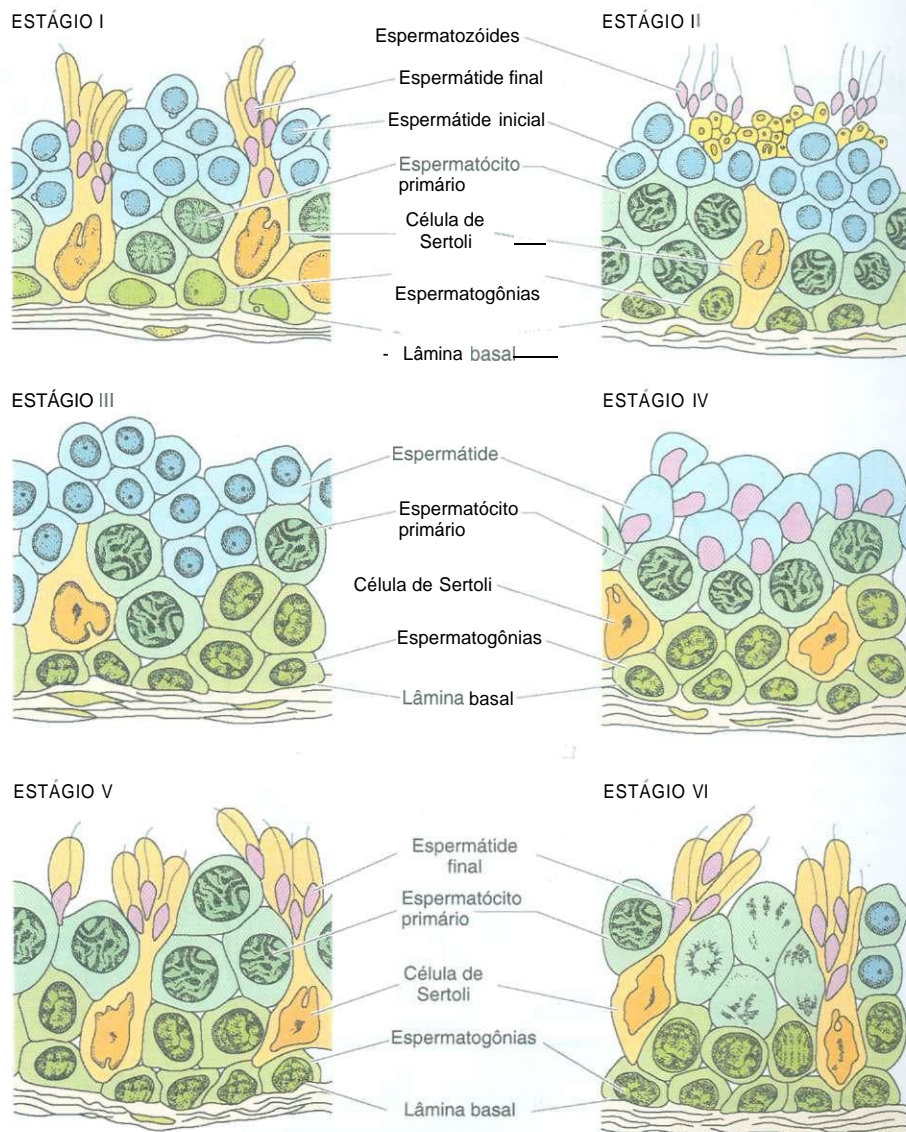


Fig. 21.11 Desenho esquemático dos seis estágios da espermatogênese no túbulo seminífero humano. (Redesenhado de Clermont Y: The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 112:35-52, 1963. Copyright © 1963. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

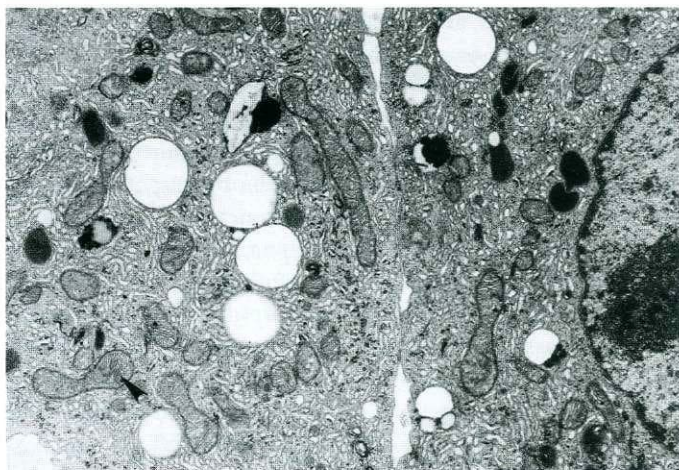


Fig. 21.12 Micrografia eletrônica em pequeno aumento mostra áreas de duas células de Leydig humanas (18.150X). Os mitocôndrios têm diâmetro relativamente uniforme e, mesmo em pequeno aumento, lamelas empilhadas são uma forma evidente das cristas (cabeças de seta). (De Prince FP: Mitochondrial cristae diversity in human Leydig cells: A revised look at cristae morphology in these steroid-producing cells. Anat Rec 254:534-541, 1999. Copyright © 1999. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Histofisiologia do Testículo

As principais funções do testículo são a produção de espermatozoides e a síntese e liberação de testosterona.

Os testículos formam cerca de 200 milhões de espermatozoides por dia através de um processo que pode ser considerado uma secreção do tipo holócrino. As células de Sertoli do

epitélio seminífero também produzem um fluido, rico em frutose, que age nutrindo e transportando os espermatozoides recém-formados da luz do túbulo seminífero para os dutos genitais extratesticulares.

O hormônio luteinizante (LH), uma gonadotrofina liberada pela hipófise anterior, liga-se aos receptores para LH das células de Leydig, ativando a adenilato ciclase e formando adenosina monofosfato cíclica (cAMP). A ativação de proteína-quinases das células de Leydig por cAMP induz **esterases de colesterol** inativas a se tornarem ativas e cindirem colesterol livre das gotículas intracelulares de lipídio. O primeiro passo da via da síntese da testosterona também é sensível ao LH, pois o LH ativa a **colesterol desmolase**, a enzima conversora do colesterol livre em pregnenolona. Os vários produtos da via de síntese oscilam entre o retículo endoplasmático liso e os mitocôndrios até a **testosterona**, o hormônio masculino, ser formada e liberada por estas células (Fig. 21.13).

O nível de testosterona do sangue não é suficiente para o início e manutenção da espermatogênese. Por isso, o FSH, outra gonadotrofina da hipófise anterior, induz as células de Sertoli a sintetizarem e liberarem a **proteína ligante de androgênio** (ABP, *androgen-binding protein*) (Fig. 21.14). Como seu nome indica, a ABP liga testosterona impedindo, desta maneira, que este hormônio deixe a região do túbulo seminífero e elevando os níveis de testosterona do ambiente local o suficiente para manter a espermatogênese.

Onível elevado de testosterona e de diidrotestosterona inibe a liberação de LH, enquanto a liberação de FSH é inibida pela **inibina**, hormônio produzido pelas células de Sertoli (ver Fig. 21.14). É interessante observar que os estrógenos, hormônios sexuais femininos, também são ligados por ABP e, portanto, podem reduzir os níveis da espermatogênese.

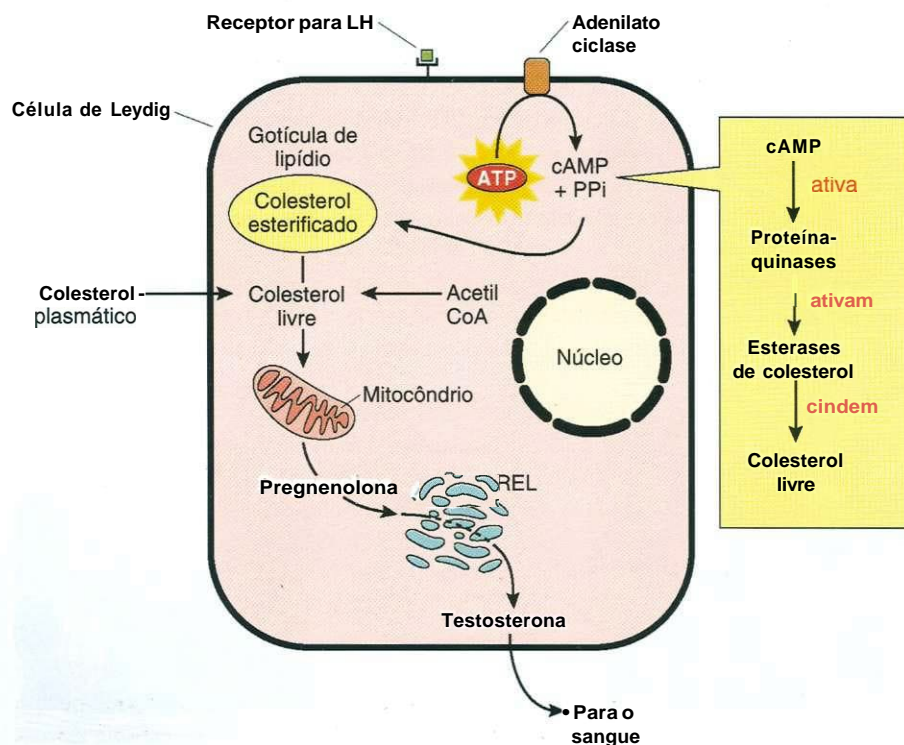


Fig. 21.13 Desenho esquemático da síntese de testosterona pelas células intersticiais de Leydig. ATP, adenosina trifosfato; cAMP, adenosina monofosfato cíclica; CoA, coenzima A; REL, retículo endoplasmático liso.

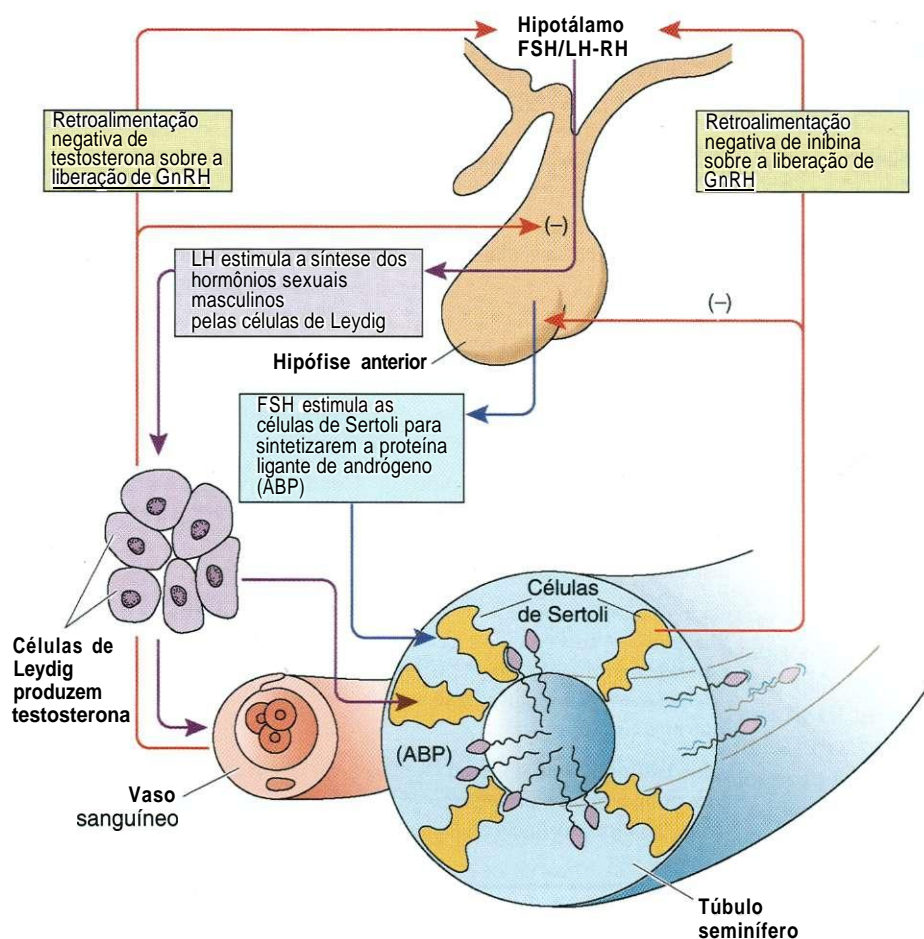


Fig. 21.14 Desenho esquemático mostrando o controle hormonal da espermatogênese. FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas; LH-RH, hormônio liberador do hormônio luteinizante. (Adaptado de Fawcett, DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1975.)

A testosterona também é necessária para o funcionamento normal das vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais, assim como para o aparecimento e manutenção das características sexuais masculinas secundárias. As células que necessitam de testosterona possuem **5 α -redutase**, a enzima conversora de testosterona em sua forma mais ativa, a **diidrotestosterona**.

DUTOS GENITAIS

Os dutos genitais podem ser subdivididos em duas categorias: os localizados dentro do testículo (**intratesticulares**) e os situados fora do testículo (**extratesticulares**) (Quadro 21.1).

Dutos Genitais Intratesticulares

Os dutos genitais situados dentro do testículo unem os túbulos seminíferos ao epidídimo. Estes dutos intratesticulares são os túbulos retos e a rede testicular (ver Fig. 21.2).

Túbulos Retos

Os túbulos retos levam os espermatozoides dos túbulos seminíferos para a rede testicular.

Os **túbulos retos** são túbulos curtos, retos, que são uma continuação dos túbulos seminíferos e levam os espermatozoides, formados pelo epitélio seminífero, para a rede testicular. Estes túbulos curtos são revestidos por células de Sertoli, em sua primeira metade perto do túbulo seminífero, e por epitélio cubóide simples na segunda metade, perto da rede testicular. As células cubóides possuem microvilosidades curtas e grossas e a maioria possui um flagelo.

Rede Testicular

Espermatozoides imaturos vão dos túbulos retos para a rede testicular, espaços labirínticos revestidos por epitélio cubóide.

A **rede testicular** é constituída por espaços labirínticos, revestidos por epitélio cubóide simples, situados dentro do mediastino do testículo. Estas células cubóides, que se assemelham às dos túbulos retos, possuem numerosas microvilosidades curtas e um único flagelo (Fig. 21.15).

Dutos Eferentes

Os dutos eferentes estão situados entre a rede testicular e o epidídimo.

Os 10 a 20 **dutos eferentes** são túbulos curtos, que perfuram a túnica albugínea do testículo e drenam os espermatozói-

QUADRO 21.1 Características Histológicas e Funções dos Dutos Genitais Masculinos

DUTO	REVESTIMENTO EPITELIAL	TECIDOS DE SUSTENTAÇÃO	FUNÇÃO
Tubos retos	Células de Sertoli na metade proximal; epitélio cubóide simples na metade distal	Tecido conjuntivo frouxo	Conduz espermatozóides dos túbulos seminíferos para a rede testicular
Rede testicular	Epitélio cubóide simples	Tecido conjuntivo vascular	Conduz espermatozóides dos túbulos retos para os dutos eferentes
Dutos eferentes	Manchas de células cubóides não ciliadas que se alternam com células colunares ciliadas	Tecido conjuntivo frouxo delgado envolvido por uma delgada camada de células musculares lisas dispostas circularmente	Conduz espermatozóides da rede testicular para o epididimo
Epididimo	Epitélio pseudo-estratificado composto por células basais baixas e células principais altas (com estereocílios)	Tecido conjuntivo frouxo delgado envolvido por uma camada de células musculares lisas dispostas circularmente	Conduz espermatozóides dos dutos eferentes para o duto deferente
Duto (vas) deferente	Epitélio colunar pseudo-estratificado com estereocílios	Tecido conjuntivo frouxo fibroelástico; três camadas espessas de músculo liso; <i>interna e externa</i> longitudinais, <i>intermediária</i> circular	Leva espermatozóides da cauda do epididimo para o duto ejaculador
Duto ejaculador	Epitélio colunar simples	Tecido conjuntivo subepitelial com dobras dando um aspecto irregular à luz; ausência de músculo liso	Leva espermatozóides e fluido seminal para a uretra prostática junto do colículo seminal

des da rede testicular levando-os para o epididimo (ver Fig. 21.2). Assim, neste ponto, os dutos eferentes tornam-se confluentes com o epididimo.

O epitélio simples que reveste a luz de cada duto é constituído por manchas de **células cubóides não ciliadas**, que se alternam com regiões de **células colunares ciliadas**. Os agrupamentos sucessivos de células epiteliais baixas e altas dão um aspecto característico à luz dos dutos eferentes. As células cubóides são ricas em lisossomos e seu plasmalema apical apresenta numerosas invaginações indicativas de endocitose. Acredita-se que estas células **reabsorvam** a maior parte do fluido da luz produzido pelas células de Sertoli dos túbulos seminíferos. Os cílios das células colunares provavelmente movem os espermatozóides em direção do epididimo.

O epitélio simples está assentado sobre uma lâmina basal que o separa da delgada parede de tecido conjuntivo frouxo de cada duto. O tecido conjuntivo está envolvido por uma delgada camada de músculo liso cujas células estão dispostas de um modo circular.

Dutos Genitais Extratesticulares

Os dutos genitais extratesticulares são epididimo, duto deferente e duto ejaculador.

Os **dutos genitais extratesticulares** associados a cada testículo são epididimo, duto (vas) deferente e duto ejaculador (ver



Fig. 21.15 Micrografia eletrônica do epitélio da rede testicular de bovino (19.900X). LB, lâmina basal; FC, fibras de colágeno; CI, cílio; ID, interdigitação plasmalema lateral; CU, complexo unitivo; CM, célula monocelular; MF, miofibroblasto; N, núcleo. (De Hees H, Wrobel KH, Elmagd AA, Hees I: The mediastinum of the bovine testis. Cell Tissue Res 255:29-39, 1989. © Springer-Verlag.)

Fig. 21.1). O epidídimo secreta numerosos fatores que, de maneira ainda desconhecida, facilitam a maturação dos espermatozoides. Entretanto, como já observado anteriormente, os espermatozoides somente são capazes de fertilizar um ovócito secundário depois de passarem pela **capacitação**, um processo desencadeado por secreções produzidas pelo trato genital feminino.

Epidídimo

O epidídimo, um túbulo altamente contorcido e dividido em cabeça, corpo e cauda, é contínuo com o ducto deferente.

O **epidídimo** é um túbulo delgado, comprido (~4 a 6 m de comprimento), altamente **contorcido**, dobrado em um espaço de apenas 7 cm de comprimento situado no aspecto posterior do testículo (ver Fig. 21.2). O epidídimo pode ser subdividido em três regiões: cabeça, corpo e cauda. A cabeça, formada pela união de 10 a 20 dutos eferentes, torna-se altamente espiralada e se continua com o corpo, igualmente muito espiralado. A porção **distal** da cauda, que armazena espermatozoides por um curto espaço de tempo, perde as convoluções e se continua com o ducto deferente.

A luz do epidídimo é revestida por **epitélio pseudo-estratificado** constituído por dois tipos celulares (Fig. 21.16):

- 1 As **células basais**, baixas, deste epitélio variam de **piramidais** a **poliédricas**. Elas possuem um núcleo redondo ao qual grandes acúmulos de heterocromatina dão um aspecto denso. O citoplasma escasso destas células é relativamente **claro**



Fig. 21.16 Fotomicrografia do epidídimo de macaco (270×).

ro com escassez de organelas. Acredita-se que as células basais funcionem como células-tronco regenerando-se assim como dando origem às células principais quando surge a necessidade.

- 2 As **altas células principais** do epitélio do epidídimo têm núcleo oval irregular com um ou dois grandes nucléolos. Este núcleo é muito mais claro do que o das células basais e está localizado na parte basal da célula.

O citoplasma da célula principal contém **REG** abundante localizado entre o núcleo e o plasmalema basal. O citoplasma também tem um grande complexo de Golgi, supranuclear, numerosos perfis de retículo endoplasmático liso, endolisossomos e corpos **multivesiculares**. A membrana apical da célula principal apresenta um grande número de vesículas pinocíticas e encapadas situadas na base dos muitos **estereocílios**, que se projetam na luz do epidídimo. Estas longas extensões celulares, ramificadas, são agrupamentos de microvilosidades, não móveis que parecem formar acúmulos ao aderirem umas às outras.

As células principais **reabsorvem** o fluido da luz, que é endocitado por vesículas pinocíticas e levado para os endolisossomos onde é eliminado. Além disso, estas células fagocitam restos de citoplasma não removidos pelas células de Sertoli. As células principais também produzem **glicerofosfocolina**, uma glicoproteína que inibe a capacitação dos espermatozoides impedindo-os, assim, de fertilizarem um ovócito secundário antes de penetrarem no trato genital feminino.

Uma lâmina basal separa o epitélio do epidídimo do tecido conjuntivo frouxo subjacente. Uma camada circular de células musculares lisas envolve a camada de tecido conjuntivo. **Contrações peristálticas** desta camada ajudam a levar os espermatozoides para o ducto deferente.

Duto Deferente (Vas Deferens)

O ducto deferente é um tubo muscular que conduz os espermatozoides da cauda do epidídimo para o ducto ejaculador.

O **ducto deferente (vas deferens)** é um tubo muscular de paredes espessas possuindo uma pequena luz irregular que conduz os espermatozoides da cauda do epidídimo para o ducto ejaculador (ver Figs. 21.1 e 21.2).

O **epitélio colunar pseudo-estratificado**, dotado de estereocílios, do ducto deferente é semelhante ao do epidídimo, mas as células principais são mais baixas. Uma lâmina basal separa o epitélio do tecido conjuntivo frouxo fibroelástico subjacente, que possui numerosas dobras dando um aspecto irregular à luz. A espessa camada de músculo liso envolvendo o tecido conjuntivo é constituída por três camadas, **interna** e **externa** longitudinais e uma camada circular interposta entre ambas. A capa de músculo liso é revestida por uma delgada camada de tecido conjuntivo frouxo fibroelástico.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como o ducto deferente tem uma parede muscular com 1 mm de espessura, ele é facilmente perceptível através da pele do escroto como um túbulo denso deslocável. A

vasectomia (a remoção cirúrgica de parte do duto deferente) é realizada através de um pequeno corte no saco escrotal, tornando, desta maneira, a pessoa estéril.

A porção terminal, dilatada, do duto deferente, denominada **ampola**, tem um epitélio espessado e muito pregueado. Ao aproximar-se da próstata, a ampola une-se à vesícula seminal. A continuação da junção da ampola COM a vesícula seminal é denominada **duto ejaculador**.

Duto Ejaculador

A ampola do duto deferente une-se à vesícula seminal formando o duto ejaculador, que penetra na próstata e se abre na uretra prostática.

O **duto ejaculador** é um túbulo curto e reto, que penetra na próstata e é envolvido por ela (ver Fig. 21.1). O duto ejaculador termina ao perfurar o aspecto posterior da uretra prostática junto do **colículo seminal**. A luz do duto ejaculador é revestida por epitélio colunar simples. O tecido conjuntivo subepitelial apresenta dobras, uma característica responsável pelo aspecto irregular da luz. O duto ejaculador não possui músculo liso em sua parede.

GLÂNDULAS GENITAIS ACESSÓRIAS

O sistema reprodutor masculino tem cinco **glândulas acessórias**: as duas vesículas seminais, a próstata, e as duas glândulas bulbouretrais (ver Fig. 21.1).

Vesículas Seminais

As duas vesículas seminais, adjacentes à parede posterior da próstata, secretam um fluido viscoso, que constitui cerca de 70% do ejaculado.

As duas **vesículas seminais** são estruturas tubulosas, altamente contorcidas, medindo cerca de 15 cm de comprimento. Elas estão localizadas entre o aspecto posterior do colo da bexiga e a próstata e se unem à ampola do duto deferente logo acima da próstata.

A mucosa das vesículas seminais é altamente contorcida formando fundos de saco labirínticos que, em três dimensões, se vê se abrirem em uma luz central. A luz é revestida por epitélio colunar pseudo-estratificado composto por células basais curtas e células colunares baixas (Fig. 21.17).

As **células colunares** possuem numerosas microvilosidades curtas e um único flagelo que se projeta na luz da glândula. O citoplasma destas células apresenta REG, aparelho de Golgi, numerosos mitocôndrios, algumas gotículas de lipídio e do pigmento lipocromo, e abundantes grânulos de secreção. A altura das células varia diretamente COM o nível de testosterona do sangue. O tecido conjuntivo subepitelial é **fibroelástico** e é circundado por células musculares lisas dispostas em uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. A **capa de músculo liso** é, por sua vez, circundada por uma delicada camada de tecido conjuntivo fibroelástico.

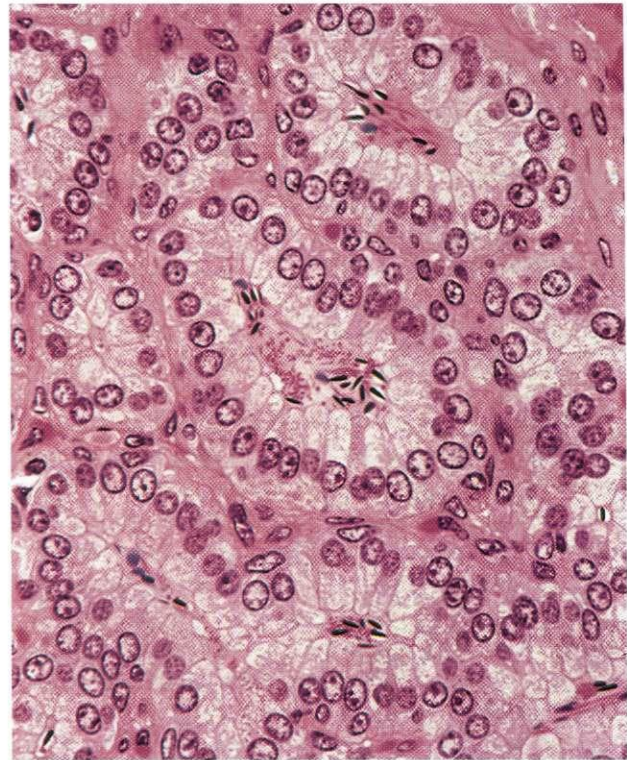


Fig. 21.17 Fotomicrografia da vesícula seminal de macaco (270X).

Antes, acreditava-se que as vesículas seminais armazenavam espermatozoides, alguns dos quais sempre estão presentes na luz desta glândula. Hoje, sabe-se que estas glândulas produzem um **líquido seminal rico em frutose**, que constitui 70% do volume do sêmen. Apesar de o líquido seminal também conter aminoácidos, citratos, prostaglandinas e proteínas, a frutose é seu principal constituinte, pois é a fonte de energia dos espermatozoides. A cor amarelo claro característica do sêmen é causada pelo pigmento lipocromo liberado pelas vesículas seminais.

Próstata

A próstata, que envolve uma parte da uretra, secreta fosfatase ácida, fibrinolísina e ácido cítrico diretamente na luz da uretra.

A **próstata**, a maior das glândulas acessórias, é perfurada pela uretra e pelos dutos ejaculadores (Fig. 21.18). A delicada **cápsula** desta glândula é constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, altamente vascularizado, entremeado por **células musculares lisas**. O **estroma** de tecido conjuntivo desta glândula se origina da cápsula e, portanto, também é enriquecido COM fibras musculares lisas, além das células usuais do tecido conjuntivo.

A próstata, um conglomerado de 30 a 50 **glândulas tubuloalveolares compostas**, é constituída por três camadas distintas concêntricas:

- Mucosa
- Submucosa
- Principal

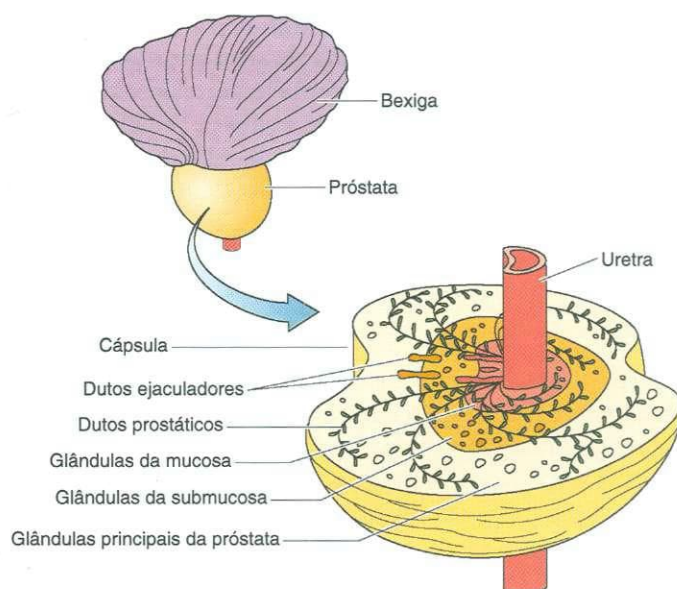


Fig. 21.18 Desenho esquemático da próstata humana ilustrando as glândulas da mucosa, submucosa e principais da próstata.

Cada glândula tubuloalveolar tem seu próprio duto, que lança seu produto de secreção na uretra prostática.

As **glândulas da mucosa**, as mais próximas da uretra são, portanto, as glândulas mais curtas. As **glândulas da submucosa** são periféricas às glândulas da mucosa e, conseqüentemente, mais longas do que as glândulas da mucosa. As **glândulas principais**, as maiores e as mais numerosas das glândulas são as mais periféricas e constituem o grosso da próstata.

Os componentes da próstata são revestidos por **epitélio colunar de simples a pseudo-estratificado** (Fig. 21.19), cujas células são ricas em organelas responsáveis pela síntese e empacotamento de proteínas. Portanto, estas células possuem R E G abundante, aparelho de Golgi grande, numerosos grânulos de secreção (Fig. 21.20), e muitos lisossomos.

Freqüentemente, a luz das glândulas tubuloalveolares contém **concreções prostáticas** (**corpos amiláceos**), redondas a ovais, compostas por glicoproteínas calcificadas, cujo número aumenta com a idade (ver Fig. 21.19). O significado destas concreções é desconhecido.

A **secreção prostática** constitui uma parte do sêmen. Ela é um fluido seroso, branco, rico em lipídios, enzimas proteolíticas, fosfatase ácida, fibrinolisinase e ácido cítrico. A formação, síntese e liberação da secreção prostática é regulada pela **dihidrotestosterona**, a forma ativa da testosterona.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Com a idade, o estroma da próstata e as glândulas da mucosa e da submucosa começam a crescer, uma condição denominada **hipertrofia prostática benigna**. A próstata aumentada estrangula parcialmente a luz da uretra, causando dificuldade à micção. Aproximadamente 40% dos homens com 50 anos de idade são atingidos por

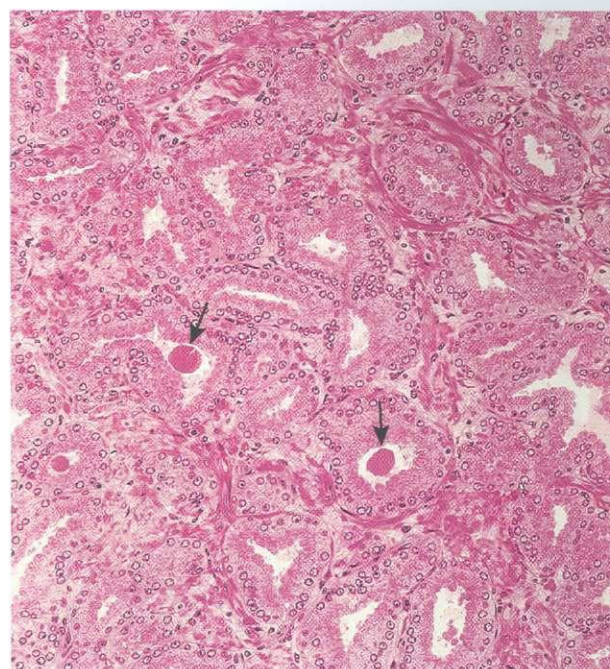


Fig. 21.19 Fotomicrografia da próstata de macaco (132X). As setas apontam para concreções prostáticas.

esta condição; esta porcentagem aumenta para 95% nos homens com 80 anos.

A segunda forma mais comum de câncer do homem é o **adenocarcinoma da próstata**. Ele afeta aproximadamente 30% dos homens com mais de 75 anos de idade. Com freqüência, as células cancerosas entram no sistema circulatório e fazem **metástases** nos ossos. Foi desenvolvido um teste do sangue simples que detecta o **antígeno prostático específico (PSA, prostatic-specific antigen)** permitindo a descoberta precoce do adenocarcinoma da próstata.

Glândulas Bulbouretrais

As duas glândulas bulbouretrais, localizadas na raiz do pênis, secretam, diretamente na uretra, uma solução lubrificante escorregadia.

As **glândulas bulbouretrais** (**glândulas de Cowper**) são pequenas (3 a 5 mm de diâmetro) e estão localizadas na raiz do pênis, junto do início da uretra **membranosa** (ver Fig. 21.1). Sua cápsula **fibroelástica** contém não somente fibroblastos e células musculares lisas, mas também fibras musculares esqueléticas originárias dos músculos do diafragma urogenital. Septos provenientes da cápsula dividem a glândula em vários lóbulos. O epitélio desta glândula tubuloalveolar composta varia de **cubóide simples a colunar simples**.

A secreção produzida pelas glândulas bulbouretrais é um fluido espesso, escorregadio, que provavelmente atua **lubrificando** a luz da uretra. Durante o processo da ejaculação, este fluido **viscoso** precede o restante do sêmen.



Fig. 21.20 Micrografia eletrônica da próstata de hamster. G, aparelho de Golgi; M, microvilosidades; R, retículo endoplasmático granular. Barra = 5 μ m. (De Toma JG, Buzzell GR: Fine structure of the ventral and dorsal lobes of the prostate in a young adult Syrian hamster, *Mesocricetus auratus*. Am J Anat 181:132-140, 1988. Copyright © 1988. Reimpresso por permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Histofisiologia das Glândulas Genitais Acessórias

As glândulas bulbouretrais produzem um fluido viscoso es-
corregadio que lubrifica a luz da uretra. Esta é a primeira das
secreções glandulares a ser liberada após a ereção do pênis.
Imediatamente antes da ejaculação, a secreção da próstata é
lançada na uretra, assim como os espermatozóides da ampo-
la do duto deferente. Aparentemente a secreção da próstata
auxilia os espermatozóides a chegarem à motilidade. As últi-
mas secreções provêm das vesículas seminais, responsáveis
por um aumento significativo do volume do sêmen. Seu flui-
do rico em frutose é usado pelos espermatozóides como fon-
te de energia.

O ejaculado, denominado **sêmen**, tem cerca de 3 ml de
volume no homem e é constituído por secreções das glândulas
acessórias e por 200 a 300 milhões de espermatozóides.

PÊNIS

O pênis funciona como o órgão excretor da urina e como o órgão da
cópula masculino depositando espermatozóides no trato reprodutor
feminino.

O pênis é composto por três colunas de **tecido erétil**, cada
qual contida dentro de uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso
denso, a **túnica albugínea** (Fig. 21.21).

Duas das colunas de tecido erétil, os **corpos cavernosos**,
ocupam uma posição dorsal; suas tunicas albugíneas são
descontínuas em alguns locais permitindo a comunicação en-
tre seus tecidos eréteis. A terceira coluna de tecido erétil, o
corpo esponjoso, ocupa uma posição central. Como o cor-
po esponjoso contém a porção peniana da uretra, ele também
é denominado **corpo cavernoso uretral**. Distalmente, o
corpo esponjoso termina em uma porção bulbosa dilatada, a
glândula do pênis (cabeça do pênis). A ponta da glândula do
pênis é perfurada pela extremidade da uretra formando uma
fenda vertical.

Estes corpos estão envolvidos por uma bainha comum de
tecido conjuntivo frouxo, sem hipoderme, coberta por pele fina.
A pele da porção proximal do pênis possui pêlos **púbicos**, gros-
seiros, e numerosas glândulas sudoríparas e sebáceas. A por-

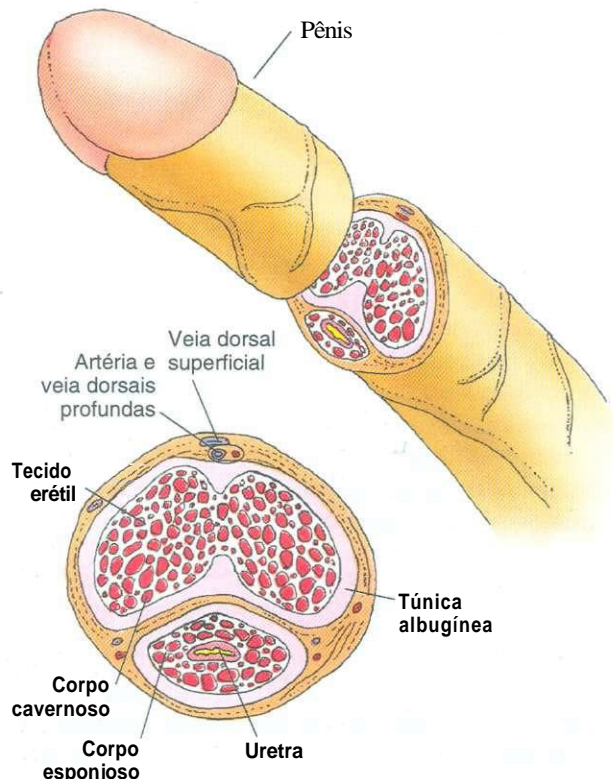


Fig. 21.21 Ilustração esquemática do pênis em corte transversal.

ção distal do pênis não possui pêlos e tem somente algumas glândulas sudoríparas. A pele se continua distalmente ultrapassando a glândula do pênis e formando uma bainha retrátil, o **prepúcio**, que é revestido por uma membrana mucosa, um epitélio **pavimentoso** estratificado não queratinizado, úmido. A circuncisão é a remoção do prepúcio.

Estrutura do Tecido Erétil

Os espaços vasculares dentro do tecido erétil tornam-se cheios de sangue causando a ereção do pênis.

O tecido erétil do pênis contém numerosos espaços, de forma variada, revestidos por endotélio, separados um do outro por trabéculas de tecido conjuntivo e células musculares lisas. Os espaços vasculares dos corpos **cavernosos** são maiores centralmente e menores perifericamente, perto da túnica albugínea. Entretanto, os espaços vasculares do corpo esponjoso têm tamanho uniforme em toda a sua extensão. As trabéculas do corpo esponjoso contêm mais fibras elásticas e menos células musculares lisas do que as dos corpos cavernosos.

Os tecidos eréteis dos corpos cavernosos recebem sangue de ramos das **artérias profunda e dorsal do pênis** (ver Fig. 21.21). Estes ramos penetram nas paredes das trabéculas do tecido erétil e formam plexos capilares, que fornecem algum

sangue para os espaços vasculares, ou formam artérias espiraladas (**artérias helicoidais**), importantes fontes de sangue dos espaços vasculares durante a ereção do pênis.

A drenagem venosa se dá através de três grupos de veias, que são drenadas pela **veia dorsal profunda** (ver Fig. 21.21). Os três grupos de veias se **originam da base** da glândula do pênis, do aspecto dorsal dos corpos cavernosos e do aspecto ventral dos corpos cavernosos e do corpo esponjoso. Além disso, algumas das veias deixam o tecido erétil na raiz do pênis e desembocam no plexo de veias que drena a próstata.

Mecanismos de Ereção, Ejaculação e Detumescência

A ereção é controlada pelo sistema nervoso parassimpático; ela resulta de estímulos sexuais, táteis, olfativos, visuais, auditivos, e/ou psicológicos. A ejaculação é controlada pelo sistema nervoso simpático.

Quando o pênis está **flácido**, os espaços vasculares do tecido erétil contêm pouco sangue. Nesta condição, grande parte do fluxo do sangue arterial é desviada para anastomoses arteriovenosas que ligam os ramos das artérias profunda e dorsal do pênis a veias que lançam seu sangue na veia dorsal profunda (Fig. 21.22A). Desta maneira, o fluxo **sanguíneo** se desvia dos espaços vasculares do tecido erétil.

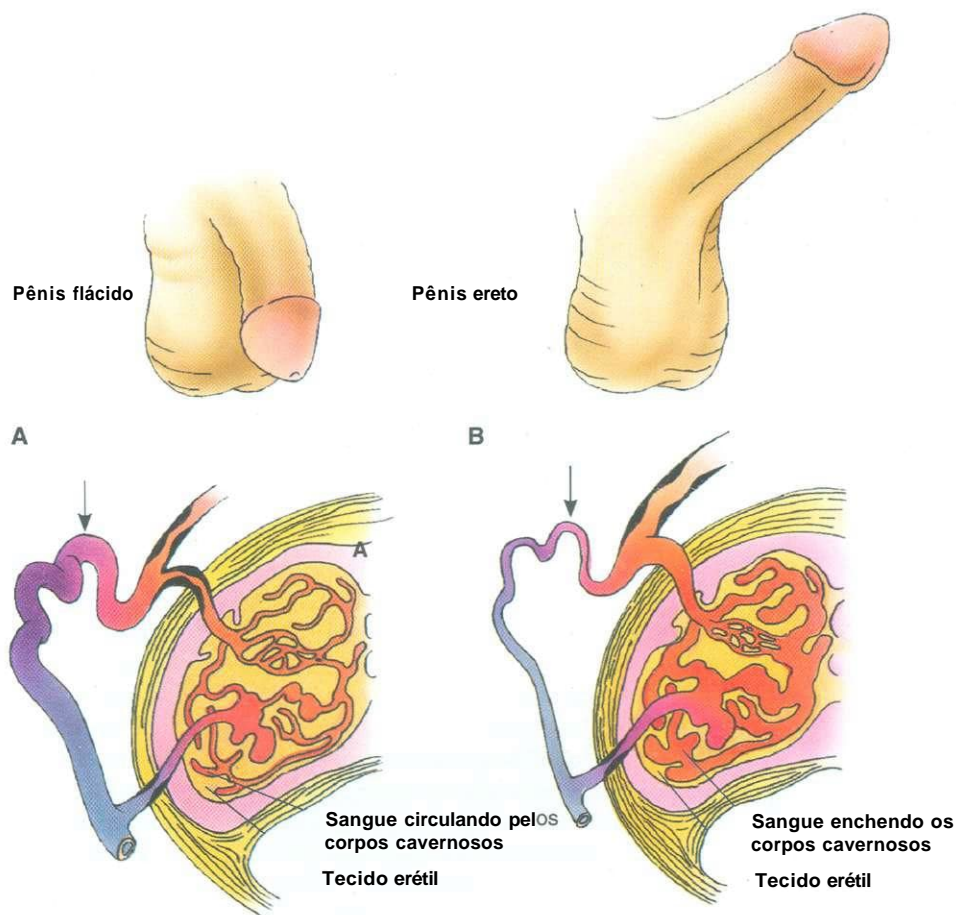


Fig. 21.22 Ilustração esquemática da circulação no pênis flácido e ereto. A anastomose arteriovenosa (seta) no pênis flácido é larga e desvia o fluxo de sangue para a drenagem venosa. No pênis ereto, a anastomose arteriovenosa está contraída aumentando o fluxo de sangue para os espaços vasculares do tecido erétil levando o pênis a tornar-se túrgido com sangue. (Adaptado de Conti G: Acta Anat 5:217, 1952.)

A **ereção** ocorre quando o fluxo de sangue é desviado para os espaços vasculares do tecido erétil (corpos **cavernosos** e, em menor extensão, corpo esponjoso) levando o pênis a crescer e tornar-se túrgido (Fig. 21.22B). Durante a ereção, a túnica albugínea que envolve o tecido erétil é distendida e diminui de espessura de 2 mm para 0,5 mm.

A mudança do fluxo de sangue que leva à ereção é controlada pelo **sistema nervoso parassimpático**, após estímulo sexual (p.ex., estímulos prazerosos táteis, olfativos, visuais, auditivos e psicológicos). Os impulsos **parassimpáticos** desencadeiam a liberação local de **óxido nítrico**, que causa o relaxamento do músculo liso dos ramos das artérias profunda e dorsal do pênis aumentando o fluxo de sangue para o órgão. Simultaneamente, as anastomoses **arteriovenosas** são contraídas desviando o fluxo de sangue para as artérias **helicoidais** do tecido erétil. Quando estes espaços se tornam **ingurgitados** com sangue, o pênis cresce e se torna túrgido e ocorre a ereção. As veias do pênis são comprimidas e o sangue fica preso nos espaços vasculares do tecido erétil mantendo, desta maneira, o pênis em uma condição ereta (Fig. 21.22).

O estímulo continuado da glândula do pênis leva à **ejaculação**, ou seja, a expulsão forçada do **sêmen** dos dutos **genitais** masculinos. Cada ejaculado, que no homem tem um volume de cerca de 3 ml, é constituído pelas secreções das glândulas genitais acessórias e por 200 a 300 milhões de **espermatozoides**. Após a ereção, as glândulas **bulbouretrais** liberam um fluido viscoso que **lubrifica** o revestimento da uretra. Logo antes da ejaculação, a próstata lança sua secreção na uretra e os espermatozoides da ampola dos dois dutos deferentes são liberados nos dutos ejaculadores. Aparentemente, a secreção **prostática** auxilia os espermatozoides a se tornarem móveis. A secreção final acrescentada ao sêmen é um fluido, rico em **frutose**, liberado pelas vesículas seminais, que fornece energia para os espermatozoides. Esta secreção forma grande parte do volume do ejaculado.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, um ejaculado contém aproximadamente de 50 a 100 milhões de espermatozoides por mililitro. Considera-se **estéril** o homem cujo número de espermatozoides é menor do que 20 milhões por mililitro de ejaculado.

Impotência é a incapacidade de conseguir uma ereção. A impotência temporária pode resultar de fatores psicológicos ou de drogas (p.ex., álcool); a impotência permanente é causada por processos neurológicos ou vasculares patológicos.

Ao contrário da ereção, a ejaculação é regulada pelo **sistema nervoso simpático**. Impulsos vindos deste sistema desencadeiam a seguinte sequência de acontecimentos:

- 1 A contração do músculo liso dos dutos genitais e das glândulas genitais acessórias força o sêmen a ir para a uretra.
- 2 O músculo do esfíncter da bexiga se contrai impedindo a liberação de urina (ou a entrada de sêmen na bexiga).
- 3 O músculo bulboesponjoso, que envolve a extremidade proximal do corpo esponjoso (bulbo peniano) apresenta poderosas contrações rítmicas, que resultam na expulsão forçada do sêmen da uretra.

A ejaculação é seguida pela interrupção dos impulsos do parassimpático para os vasos que irrigam o pênis. Em consequência, a derivação **arteriovenosa** é reativada, diminui o fluxo de sangue pelas artérias profunda e dorsal do pênis, e a drenagem venosa esvazia lentamente o sangue dos espaços vasculares do tecido erétil. Com a saída do sangue dos espaços vasculares, o pênis sofre uma **detumescência** e se torna flácido.

Sentidos Especiais

As terminações nervosas periféricas são de dois tipos estruturais: (1) terminações de axônios que transmitem impulsos do sistema nervoso central (SNC) para os músculos esqueléticos e lisos (**terminações motoras**) ou para glândulas (**terminações secretoras**) e (2) terminações dendríticas, denominadas **terminações sensitivas**, ou **receptores**, que recebem estímulos variados e transmitem estas informações sensitivas para o SNC. Estes receptores sensitivos são classificados em três tipos, dependendo da fonte do estímulo, e fazem parte das vias aferentes somáticas e viscerais, gerais ou especiais:

- Exteroceptores
- Proprioceptores
- Interoceptores

Os **exteroceptores**, situados perto da superfície do corpo, são especializados para a recepção de estímulos do meio ambiente externo. Estes receptores, sensíveis à temperatura, tato, pressão e dor, são componentes das vias **somáticas aferentes gerais**, e são descritos na primeira parte deste capítulo. Outros exteroceptores, especializados na recepção da luz (sentido da visão) e som (sentido da audição), fazem parte das vias **somáticas aferentes especiais** (discutidos mais adiante). Os estímulos olfativos e gustativos são recebidos por terminações nervosas específicas situadas em vísceras dos sistemas respiratório e digestivo, respectivamente; estes exteroceptores são classificados como a modalidade **visceral aferente especial**. Os receptores para o olfato (sentido do odor) são discutidos no Cap. 15, e os receptores para o gosto são discutidos no Cap. 16.

Os **proprioceptores** são receptores especializados localizados nas cápsulas das articulações, tendões e fibras **intrafusais** dos músculos (ver Cap. 8). Estes receptores **somáticos aferentes gerais** transmitem informações sensitivas para o SNC, onde são traduzidas para informações que as relacionam com a percepção do corpo no espaço e do seu movimento. Alguns receptores do **mecanismo vestibular (do equilíbrio)** (ver adiante), situados dentro do ouvido interno, são especializados para a recepção de estímulos relacionados com vetores de movimento dentro da cabeça; esta informação é transmitida para o cérebro onde é processada para a conscientização do movimento para a manutenção do equilíbrio.

Os **interoceptores** são receptores especializados que recebem estímulos sensitivos originários dentro de alguns órgãos do corpo; por isso, a modalidade que executa esta função é a **visceral aferente geral**.

RECEPTORES PERIFÉRICOS ESPECIALIZADOS

Alguns receptores periféricos, especializados para a recepção de determinados estímulos, incluem mecano-receptores, termorreceptores e nociceptores.

As terminações dendríticas de alguns receptores sensitivos, situados em várias regiões do corpo incluindo músculos, tendões, pele, **fáscia** e cápsulas articulares, são especializados para a recepção de determinados estímulos. Estas adaptações ajudam o **dendrito** a responder a um determinado estímulo. Por isso, estes receptores são classificados em três tipos:

- **Mecano-receptores**, que respondem ao tato (Figs. 22.1 a 22.3)
- **Termorreceptores**, que respondem ao frio e ao calor
- **Nociceptores**, que respondem à dor por tensão mecânica, diferenças extremas de temperatura e substâncias químicas

Geralmente, apesar de estes receptores especializados serem ativados por um determinado estímulo, qualquer estímulo suficientemente intenso pode ativar qualquer receptor.

Mecano-receptores

Os **mecano-receptores** respondem a estímulos mecânicos capazes de deformar o receptor ou os tecidos que o envolvem. Os estímulos que ativam os mecano-receptores são o tato, tensão, vibrações e pressão.

Mecano-receptor Não Encapsulado

Os mecano-receptores não encapsulados são receptores simples, amielínicos, presentes na pele, tecidos conjuntivos e em torno dos folículos pilosos.

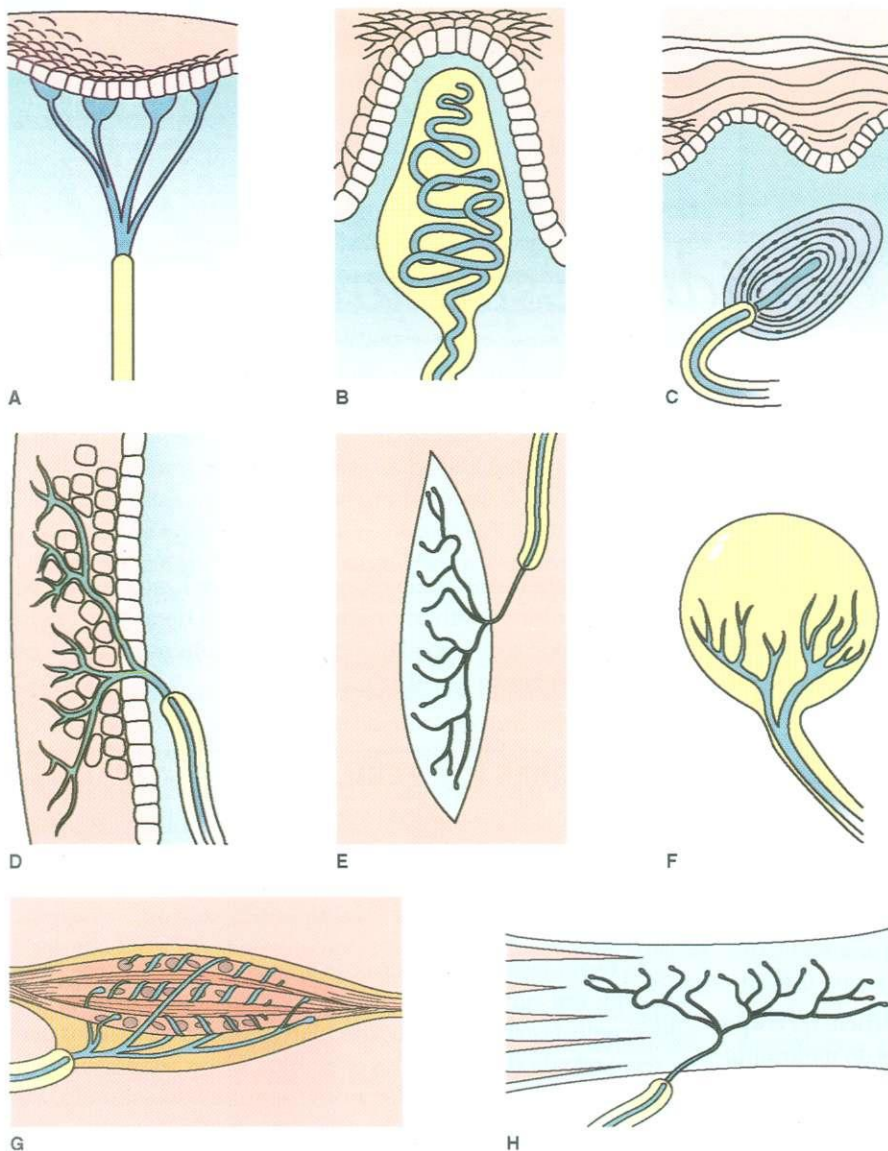


Fig. 22.1 Desenho esquemático de vários receptores sensitivos. A, Disco de Merkel. B, Corpúsculo de Meissner. C, Corpúsculo de Pacini. D, Terminação nervosa peritriquial (nua). E, Corpúsculo de Ruffini. F, Bulbo terminal de Krause. G, Fuso muscular. H, Órgão tendinoso de Golgi.

As **terminações nervosas peritriquiais**, a forma mais simples de mecano-receptores, são amielínicas, não possuem células de Schwann e não estão cobertas por uma cápsula de tecido conjuntivo. Estas terminações nervosas estão situadas na epiderme da pele, especialmente nas regiões de grande sensibilidade, como a face e córnea do olho, onde respondem a estímulos relacionados ao tato e pressão (ver Fig. 22.1D). Além disso, terminações nervosas peritriquiais estão enroladas em torno da base e da haste de folículos pilosos e funcionam na percepção do tato relacionado à deformação dos pêlos. Além disso, algumas terminações nervosas nuas funcionam como nociceptores, ou como **termorreceptores**.

Os **discos de Merkel** são mecano-receptores um pouco mais complexos (ver Fig. 22.1A). Especializados para a percepção de tato discriminatório, estes receptores são constituídos por uma terminação nervosa amielínica expandida associada a **células de Merkel**, que são células epiteliais especializadas dispersas entre os queratinócitos do estrato basal da pele (ver Fig. 14.1). Estes receptores estão localizados

principalmente na pele glabra e nas regiões do corpo mais sensíveis ao tato.

Mecano-receptores Encapsulados

Os mecano-receptores encapsulados apresentam estruturas características e estão presentes em locais específicos.

Os **corpúsculos de Meissner** (Fig. 22.3) são mecano-receptores encapsulados especializados na **discriminação tátil**. Estes receptores estão localizados nas papilas dérmicas da porção glabra (sem pêlos) dos dedos e palmas das mãos, onde constituem cerca da metade dos receptores táteis. Eles também são encontrados nas pálpebras, lábios, língua, mamilos, pele do pé e antebraço. Os corpúsculos de Meissner, que medem 80 por 30 μm , estão situados nas papilas dérmicas com seu eixo maior orientado perpendicularmente à superfície da pele (ver Fig. 22.1B). Cada corpúsculo de Meissner é formado por três ou quatro terminações nervosas e por células de Schwann associadas.

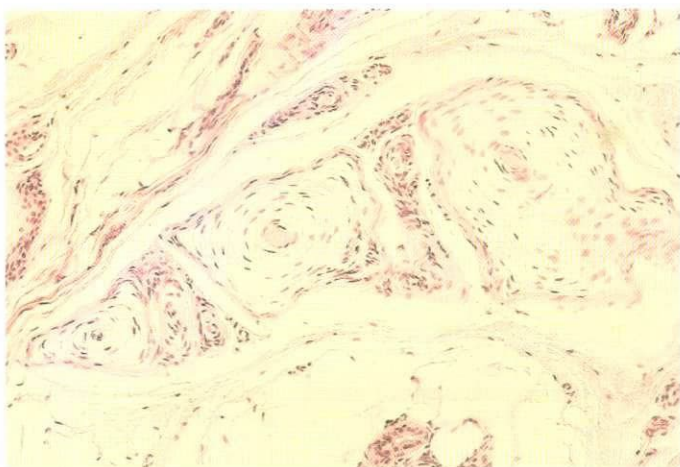


Fig. 22.2 Corpúsculo de Pacini (132X).

das, tudo envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo. Contidas dentro da cápsula estão pilhas de células **epitelióides**, possivelmente células de Schwann ou fibroblastos modificados, que separam as ramificações das terminações nervosas. Os corpúsculos de Meissner são especialmente sensíveis a bordas e pontas e aos movimentos destes objetos.

Os **corpúsculos de Pacini**, outro exemplo de mecano-receptores encapsulados, estão situados na derme e na hipoderme dos dedos das mãos e nas mamas, assim como no tecido conjuntivo das articulações e do mesentério. Estes mecano-receptores são especializados para a recepção de pressão, tato e vibrações. Os corpúsculos de Pacini são receptores grandes, ovóides, com 1 a 2 mm de comprimento por 0,1 a 0,7 mm de diâmetro (Fig. 22.2; ver Fig. 22.1C). Cada receptor é constituído por uma única fibra amielínica, que percorre todo o comprimento do corpúsculo. O **eixo central** do corpúsculo contém as terminações nervosas amielínicas e suas células de Schwann, envolvidas por aproximadamente 60 camadas de fibroblastos modificados, cada camada estando separada da próxima por um pequeno espaço cheio de líquido. Um grupo adicional de 30

fibroblastos modificados, menos densos, envolve o eixo central e está, por sua vez, envolvido por tecido conjuntivo que forma uma **cápsula** em torno do eixo central. A disposição das células das lamelas faz com que, em corte **histológico**, um corpúsculo de Pacini se assemelhe a uma cebola cortada.

As **terminações (corpúsculos) de Ruffini** são terminações encapsuladas situadas na derme da pele, leito ungueal e cápsulas articulares. Estes grandes receptores, com 1 mm de comprimento por 0,2 mm de diâmetro (ver Fig. 22.1E), são constituídos por terminações nervosas amielínicas ramificadas entremeadas com fibras de colágeno e envolvidas por quatro ou cinco camadas de fibroblastos modificados. A cápsula de tecido conjuntivo que envolve cada um destes receptores está ancorada em cada extremidade, o que aumenta sua sensibilidade à **distensão** e pressão da pele e das cápsulas articulares.

Os **corpúsculos terminais de Krause** são terminações nervosas esféricas encapsuladas situadas na região papilar da derme (ver Fig. 22.1F). Antes, acreditava-se que eles eram receptores sensíveis ao frio, mas a evidência atual não confirma este conceito. Sua função é desconhecida.

Tanto os **fusos musculares** como os **órgãos tendinosos de Golgi** são mecano-receptores encapsulados que participam da **propriocepção**. Os **fusos musculares** (ver Fig. 22.1G) fornecem as informações relacionadas com as mudanças de comprimento dos músculos, bem como a taxa de alteração do comprimento do músculo, e os órgãos tendinosos de Golgi (ver Fig. 22.1H) monitoram a tensão assim como com a velocidade na qual a tensão está sendo produzida durante os movimentos. As informações provenientes destas duas estruturas sensitivas são processadas principalmente em nível inconsciente na medula espinhal; entretanto, estas informações também chegam ao cerebelo e até mesmo ao córtex cerebral, de modo que o indivíduo é capaz de perceber a posição do músculo. Os órgãos tendinosos de Golgi e os fusos musculares são discutidos no Cap. 8.

Termorreceptores

Os **termorreceptores**, que respondem a variações de cerca de 2°C na temperatura, são de três tipos: receptores para o calor, receptores para o frio e **nociceptores sensíveis à temperatura**.

Apesar de não terem sido identificados receptores específicos para o calor, presume-se que estes receptores sejam terminações nuas de pequenas fibras nervosas amielínicas, que respondem ao aumento da temperatura. Os receptores para o frio se originam de terminações nervosas nuas de fibras mielínicas, que se ramificam e penetram na epiderme. Como os termorreceptores não são ativados por estímulos físicos, acredita-se que eles respondam a diferenças na velocidade de reações bioquímicas dependentes da temperatura.

Nociceptores

Os **nociceptores** são receptores **sensíveis à dor** causada por tensão mecânica, a extremos de temperatura e a citocinas, como **bradicinina**, **serotonina** e **histamina**.



Fig. 22.3 Corpúsculo de Meissner.

Os nociceptores são responsáveis pela percepção da dor. Estes receptores são terminações nuas de fibras nervosas miélicas, que se ramificam livremente na derme antes de entrar na epiderme. Os nociceptores são divididos em três grupos: (1) os que respondem à tensão ou lesão mecânica, (2) os que respondem a extremos de calor ou frio, e (3) os que respondem a compostos químicos como a bradicinina, serotonina e histamina.

OLHO

O globo ocular é composto por três túnicas: fibrosa, vascular e nervosa.

Os olhos, com aproximadamente 24 mm de diâmetro, estão situados dentro de órbitas ósseas ocas. Eles são os **órgãos fotossensíveis** do corpo. A luz passa pela córnea, cristalino e várias estruturas refringentes do globo ocular; o cristalino focaliza a luz sobre a porção sensível à luz da túnica nervosa do olho, a **retina**, que contém os **cones** e **bastonetes**, fotossensíveis. A informação visual passa por uma série de várias camadas de células nervosas e células de sustentação, sendo transmitida pelo nervo óptico para o cérebro onde é processada.

Em torno da 4.^a semana, os olhos começam a desenvolver-se a partir de três fontes diferentes. Primeiro são observados

evaginações do encéfalo anterior, a futura retina e o nervo óptico. Em consequência do crescimento continuado desta estrutura, o ectoderma da superfície é induzido a formar o cristalino e algumas das estruturas acessórias da porção anterior do olho. Em um momento subsequente do desenvolvimento, o mesênquima adjacente se condensa formando as túnicas e estruturas associadas do globo ocular.

O globo ocular é composto por três túnicas (camadas) (Fig. 22.4):

- Uma **túnica fibrosa**, que forma a camada externa, resistente, do olho
- Uma **túnica vascular**, a camada média pigmentar e vascular
- Uma **túnica nervosa**, a retina, que constitui a camada mais interna

Os **músculos extrínsecos** do olho, responsáveis pelos movimentos coordenados dos olhos que lhes permitem ter acesso a vários campos visuais, se inserem na túnica fibrosa do olho. Músculos lisos localizados dentro do olho fazem a focalização do cristalino e controlam a abertura da pupila. Situada fora do globo ocular, mas dentro da órbita, fica a **glândula lacrimal**, que secreta o **fluido lacrimal** (lágrimas) que umedece a superfície anterior do olho. O fluido lacrimal umedece o olho e a superfície interna das pálpebras ao passar pela **conjuntiva**, uma membrana transparente que cobre e protege a superfície anterior do olho.

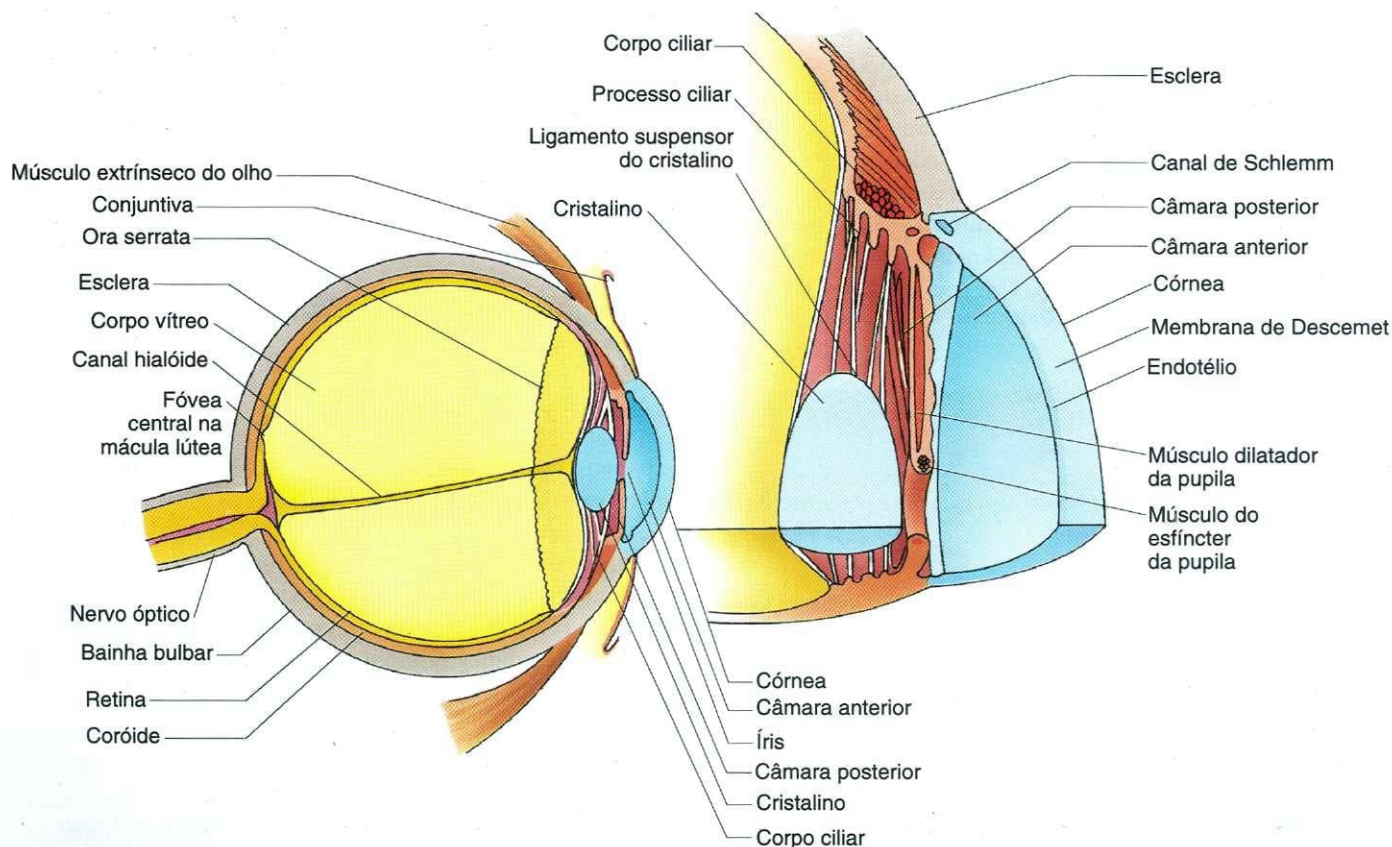


Fig. 22.4 Desenho esquemático da anatomia do olho (globo ocular).

Túnica Fibrosa

A túnica fibrosa é constituída pela esclera e pela córnea.

A túnica fibrosa externa do olho, a **túnica fibrosa**, está dividida em **esclera** e **córnea** (ver Fig. 22.4). A **esclera**, branca e opaca, cobre os cinco sextos posteriores do globo ocular, enquanto a **córnea**, transparente e incolor, cobre o sexto anterior do olho.

Esclera

A esclera, branca e opaca, é composta por fibras de colágeno do tipo I entrelaçadas com fibras elásticas.

A **esclera**, o branco do olho, é quase totalmente destituída de vasos sanguíneos. Ela é uma camada resistente de tecido conjuntivo fibroso, com cerca de 1 mm de espessura em sua parte posterior, torna-se mais delgada no equador, e depois se espessa novamente perto de sua junção com a córnea. Ela é constituída por feixes entrelaçados de fibras de colágeno do tipo I, que se alternam com redes de fibras elásticas; esta disposição dá forma ao olho, que é mantida pela pressão intra-ocular dada pelo humor aquoso (situado em posição anterior ao cristalino) e pelo corpo vítreo (situado em posição posterior ao cristalino).

Os fibroblastos localizados no tecido conjuntivo da esclera são células alongadas, achatadas. Melanócitos estão situados nas regiões mais profundas da esclera. Tendões dos músculos extra-oculares se inserem na camada superficial de tecido conjuntivo denso da esclera, que é envolvida pela **cápsula de Tenon**, uma bainha em forma de fásia, que cobre o nervo óptico e o globo ocular até a região ciliar, anteriormente. Esta bainha, que separa o globo ocular da gordura periorbital, está ligada à esclera por uma delgada camada de tecido conjuntivo frouxo denominada **episclera**. O olho, juntamente com suas várias partes e músculos extra-oculares ligados a ele, move-se em uníssono dentro da órbita óssea cheia de gordura periorbital.

Córnea

A córnea constitui o sexto anterior, transparente e saliente, do olho.

A **córnea** é a porção transparente avascular e altamente innervada da túnica fibrosa, que faz saliência na parte anterior do olho. Ela é levemente mais espessa do que a esclera e é constituída por cinco camadas histologicamente distintas:

- Epitélio corneano
- Membrana de Bowman
- Estroma
- Membrana de Descemet
- Endotélio corneano

O **epitélio corneano**, a continuação da conjuntiva (a membrana mucosa que cobre a esclera anterior e reveste a superfície interna das pálpebras), é um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, com cinco a sete camadas de células de espessura, que cobre a superfície anterior da córnea. As

células superficiais, maiores, possuem microvilosidades e **zonulas** de oclusão. As células restantes que constituem o epitélio corneano possuem **interdigitações** e formam desmossomos umas com as outras. Seu citoplasma contém o conjunto usual de organelas juntamente com filamentos intermediários. O epitélio corneano é ricamente **innervado** por numerosas terminações nervosas livres. Observam-se figuras de mitose principalmente perto da periferia da córnea com um tempo de renovação de aproximadamente 7 dias. Lesões da córnea são reparadas rapidamente por células que migram para a lesão e cobrem a região lesada. Subseqüentemente, a atividade mitótica substitui as células que migraram para a ferida. O epitélio corneano também funciona transferindo água e íons do estroma para o saco conjuntival.

A **membrana de Bowman** está situada imediatamente abaixo do epitélio corneano. A microscopia eletrônica mostra ser ela uma lâmina fibrilar, com 6 a 30 (xm de espessura, constituída por fibras de colágeno do tipo I dispostas de um modo aparentemente ao acaso. Acredita-se que a membrana de Bowman seja sintetizada tanto pelo epitélio corneano como pelas células do estroma subjacente. Fibras nervosas sensitivas passam por esta estrutura penetrando no epitélio e nele terminando.

O **estroma**, transparente, é a camada mais espessa da córnea, constituindo cerca de 90% da espessura total. Ele é constituído por tecido conjuntivo composto principalmente por fibras de colágeno do tipo I dispostas em 200 a 250 lamelas, cada uma com cerca de 2 μm de espessura. Dentro de cada lamela, as fibras de colágeno estão dispostas paralelamente umas às outras, mas a orientação das fibras muda nas lamelas adjacentes. As fibras de colágeno estão entremeadas com delgadas fibras elásticas imersas em substância fundamental contendo principalmente condroitinsulfato e queratansulfato. No estroma, entre os feixes de fibras de colágeno, também estão presentes fibroblastos, longos e delgados, linfócitos e neutrófilos. No **limbo** (junção esclerocorneana) há um sulco da esclera cujo aspecto interno no estroma está deprimido e contém espaços revestidos por endotélio, denominados **rede trabecular**, que conduz ao canal de Schlemm. O **canal de Schlemm** é o local de saída do humor aquoso da câmara anterior do olho para o sistema venoso.

A **membrana de Descemet** é uma espessa membrana basal interposta entre o estroma e o endotélio abaixo. Apesar de esta membrana ser delgada (5 μm no nascimento) e homogênea nas pessoas mais jovens, a microscopia eletrônica mostrou que, nos adultos com mais idade, ela se torna mais espessa (17 μm) e possui **estrias** transversais e um padrão hexagonal de fibras.

O **endotélio corneano**, que reveste a superfície interna (posterior) da córnea, é um epitélio pavimentoso simples. Ele é responsável pela síntese de proteínas necessárias para a secreção e manutenção da membrana de Descemet. Estas células apresentam numerosas vesículas pinocíticas e suas membranas plasmáticas possuem bombas de sódio que transportam íons sódio (Na^+) para a câmara anterior; estes íons são acompanhados passivamente por íons cloreto (Cl^-) e água. Desta maneira, o excesso de líquido no estroma é reabsorvido pelo endotélio mantendo o estroma relativamente desi-

dratado, um fator que contribui para a manutenção da qualidade refrativa da córnea.

Túnica Vascular

A túnica média do olho, a **túnica vascular (úvea)** é constituída por três partes: (1) **coróide**, (2) **corpo ciliar**, e (3) **íris** (ver Fig. 22.4).

Coróide

A coróide, a porção posterior, pigmentada, da túnica média vascular, está presa de um modo frouxo à esclera e está separada da retina pela membrana de Bruch.

A **coróide** é a camada pigmentada, bem vascularizada, da parede posterior do globo ocular, ligada frouxamente à túnica fibrosa. Ela é constituída por tecido conjuntivo frouxo contendo numerosos fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo e é ricamente suprida por vasos **sanguíneos**. A cor preta da coróide é causada pela imensa quantidade de **melanócitos** nela presentes. Por causa da abundância de pequenos vasos **sanguíneos** na superfície interna da coróide, esta região é denominada **camada coriocapilar** e é responsável pelo fornecimento de nutrientes para a retina. A coróide está separada da retina pela **membrana de Bruch**, uma membrana com 1 a 4 µm de espessura constituída por uma rede de fibras elásticas situada na região central e delimitada de ambos os lados por camadas de fibras de colágeno. O aspecto externo de ambas as camadas de fibras de colágeno está coberto por uma lâmina basal pertencente aos capilares, de um lado, e ao epitélio pigmentar da retina, do outro.

Corpo Ciliar

O corpo ciliar, uma porção cuneiforme da coróide, está situado na luz do olho entre a íris e o corpo vítreo, e se projeta em direção do cristalino.

O **corpo ciliar**, uma extensão cuneiforme da coróide que circunda a parede interna do olho ao nível do cristalino, ocupa o espaço entre a ora serrata da retina e a íris. Uma das superfícies do corpo ciliar se encontra com a esclera, na junção esclerocorneana, enquanto a outra se encontra com o corpo vítreo, e a superfície **medial** se projeta em direção do cristalino formando projeções **digitiformes** curtas, denominadas **processos ciliares**.

O corpo ciliar é constituído por tecido conjuntivo frouxo contendo numerosas fibras elásticas, vasos **sanguíneos** e **melanócitos**. A superfície interna é revestida pela **parte ciliar da retina**, a camada pigmentar da retina constituída por duas camadas de células. A camada celular externa, voltada para a luz do olho, é um **epitélio colunar não pigmentado (epitélio ciliar não pigmentado)**, enquanto a camada celular interna é constituída por **epitélio colunar simples pigmentado (epitélio ciliar pigmentado)**, rico em melanina.

O terço anterior do corpo ciliar tem cerca de 70 **processos ciliares**, que se irradiam de um eixo central de tecido conjun-

tivo contendo abundantes capilares fenestrados. Fibras, constituídas por fibrilina (fibras da **zônula**), que se irradiam dos processos ciliares e se inserem na cápsula do cristalino formam os **ligamentos suspensores do cristalino**, que mantêm o cristalino em seu lugar.

Os processos ciliares são revestidos pelas mesmas duas camadas de epitélio que cobrem o corpo ciliar. A camada interna não pigmentada tem muitas **interdigitações** e invaginações; suas células transportam um filtrado do plasma, pobre em proteínas, para a câmara posterior do olho, formando desta maneira o **humor aquoso**. O humor aquoso flui da câmara posterior para a câmara anterior passando pela **abertura da pupila** situada entre a íris e o cristalino. O humor aquoso sai da câmara anterior, passa para a rede trabecular perto do limbo e, finalmente, como descrito antes, vai para o canal de **Schlemm**, que o conduz diretamente para o sistema venoso. O humor aquoso fornece nutrientes e oxigênio para o cristalino e para a córnea.

O grosso do corpo ciliar é constituído por três feixes de células musculares **lisas**, que formam o **músculo ciliar**. Por causa de sua orientação, um feixe distende a coróide alterando a abertura do canal de Schlemm, que drena o humor aquoso. Os dois feixes restantes do músculo, presos ao esporão da esclera, funcionam reduzindo a tensão das **zônulas**. As contrações deste músculo, mediadas por fibras parassimpáticas do nervo oculomotor (nervo craniano [NC] III) distendem o corpo coróide reduzindo a tensão dos ligamentos suspensores do cristalino. Em consequência disso, o cristalino torna-se mais grosso e mais **convexo**. Esta ação torna possível pôr em foco objetos próximos, um processo denominado **acomodação**.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O glaucoma é uma condição resultante do aumento prolongado da pressão **intra-ocular** provocada pela drenagem deficiente do humor aquoso da câmara anterior do olho. Esta é uma das principais causas de cegueira no mundo. No glaucoma crônico, a condição mais comum, o aumento continuado da pressão causa lesão progressiva do olho, particularmente da retina; quando não tratado, causa cegueira.

Íris

A íris, a extensão anterior, colorida, da coróide, é um diafragma contrátil que controla a abertura pupilar.

A **íris**, a extensão mais anterior da coróide, está situada entre as câmaras anterior e posterior do olho e cobre totalmente o cristalino, exceto a **abertura pupilar (pupila)**. A íris é mais espessa no meio **adelgacando-se** ao aproximar-se de sua junção com o corpo ciliar e na borda da pupila. Sua superfície anterior é constituída por dois anéis concêntricos: a **zona pupilar**, mais próxima da pupila, e a **zona ciliar**, mais larga. A superfície anterior da íris é irregular, com escavações que nela penetram; ela também contém sulcos de contração, facilmente visíveis quando a pupila está dilatada. Uma camada incom-

pleta de células pigmentadas e de fibroblastos cobre a superfície anterior da íris. Abaixo desta camada fica o estroma de tecido conjuntivo, pouco vascularizado, contendo numerosos fibroblastos e melanócitos, que é substituído por uma zona de tecido conjuntivo frouxo bem vascularizado.

A superfície posterior da íris é lisa e está coberta pela continuação das duas camadas do epitélio da retina que cobrem o corpo ciliar. A superfície voltada para o cristalino é constituída por células fortemente pigmentadas, que bloqueiam a passagem da luz através da íris, exceto na pupila. As células epiteliais voltadas para o estroma da íris têm extensões que formam o **músculo dilatador da pupila**. Portanto, este músculo é de natureza mioepitelial. Outro músculo, o **músculo do esfíncter da pupila**, forma um anel concêntrico em torno da pupila. A contração destes músculos lisos modifica o diâmetro da pupila. O diâmetro da pupila muda inversamente à quantidade de luz que penetra nela. Assim, a luz forte causa a constrição do diâmetro pupilar, enquanto a luz fraca o aumenta. O músculo dilatador da pupila, **inervado** pelo sistema nervoso simpático, dilata a pupila; o músculo do esfíncter da pupila, **inervado** por fibras do parassimpático do nervo oculomotor (NC III) constrixe a pupila.

A abundante população de melanócitos do epitélio e do estroma da íris não somente bloqueia a passagem da luz para dentro do olho (exceto na **pupila**), como também dá cor aos olhos. Os olhos são escuros quando o número de melanócitos é alto, e são azuis quando é baixo o número de melanócitos.

Cristalino

O cristalino, o disco biconvexo, transparente, situado diretamente atrás da pupila, focaliza os raios de luz sobre a retina.

O cristalino do olho é um disco transparente biconvexo, flexível, constituído por células epiteliais e seus produtos de secreção. O cristalino é constituído por três partes: cápsula do cristalino, epitélio subcapsular e fibras do cristalino (ver Fig. 22.4).

A **cápsula do cristalino** é uma lâmina basal, com 10 a 20 μm de espessura, contendo principalmente colágeno do tipo IV e glicoproteína, que cobre as células epiteliais e envolve todo o cristalino. Esta estrutura elástica transparente e homogênea, que refrata a luz, é mais espessa em sua parte anterior do que na posterior.

O **epitélio subcapsular** somente está presente na superfície anterior do cristalino, imediatamente abaixo da cápsula do cristalino (Fig. 22.5). Ele é constituído por uma única camada de células cubóides, que se comunicam umas com as outras através de junções comunicantes. O ápice destas células está voltado para as fibras do cristalino e se interdigita com elas, especialmente na vizinhança do equador, onde elas são alongadas e são colunares.

A maior parte do cristalino é constituída por aproximadamente 2.000 células longas, denominadas **fibras do cristalino**. Estas células ficam imediatamente abaixo do epitélio subcapsular e da cápsula do cristalino (Fig. 22.6). As células do epitélio subcapsular dão origem a estas células hexagonais, al-

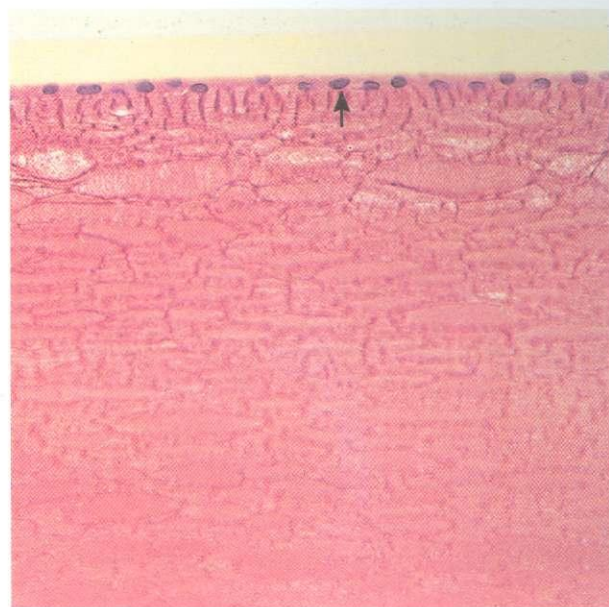


Fig. 22.5 Microscopia óptica do cristalino (132X). Notar o epitélio cubóide simples (seta) sobre a superfície anterior.

tamente diferenciadas, as fibras do cristalino, que perdem seus núcleos e organelas e continuam a alongar-se até alcançarem a 10 μm de comprimento. Este processo de alongamento, denominado **maturação**, continua durante toda a vida do indivíduo. Eventualmente, estas longas células hexagonais tornam-se preenchidas por **cristalinas**, proteínas do cristalino cuja presença aumenta o índice de refração das fibras do cristalino.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Presbiopia é a incapacidade do olho de focalizar objetos próximos (acomodação) e é causada pela diminuição, relacionada com a idade, da elasticidade do cristalino. Em consequência, o cristalino não pode tornar-se esférico para fazer um foco com precisão. Esta condição pode ser corrigida com óculos.

Usualmente, a **catarata** também é uma condição relacionada com a idade na qual o cristalino torna-se opaco, prejudicando desta maneira a visão. Esta condição pode ser causada por um acúmulo de pigmento, ou de outras substâncias, assim como pela exposição excessiva à radiação ultravioleta. Apesar de a catarata geralmente não responder à medicação e poder levar à cegueira, o cristalino opaco pode ser removido e substituído por um cristalino corretor.

Corpo Vítreo

O **corpo vítreo** é um gel transparente, refringente, que preenche a cavidade do olho (**cavidade vítrea**) situada atrás do cristalino. Ele é constituído principalmente (99%) por água contendo pequena quantidade de eletrólitos, fibras de colágeno e ácido hialurônico. Ele adere à retina, por toda sua superfície, especialmente na ora serrata. Macrófagos ocasionais



Fig. 22.6 Microscopia eletrônica de varredura da superfície posterior do cristalino (28X). c, corpo ciliar; cr, cristalino; z, fibras da zônula. (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

pequenas células, denominadas **hialócitos**, são vistos na periferia do corpo vítreo; acredita-se que estes sintetizem colágeno e ácido hialurônico. O **canal hialóide**, cheio de fluido, um canal estreito, que no feto era ocupado pela artéria hialóide, se estende por toda a extensão do corpo vítreo, desde o aspecto posterior do cristalino até o disco óptico.

Retina (Túnica Nervosa)

A retina, constituída por 10 camadas, possui receptores especializados, denominados cones e bastonetes, responsáveis pela fotorrecepção.

A **retina** é a terceira e mais interna túnica do olho, do qual é a parte nervosa, que contém as células fotorreceptoras denominadas cones e bastonetes (Figs. 22.7 e 22.8; ver Fig. 22.4). A retina origina-se do cálice óptico, uma evaginação do diencefalo, que dá origem à vesícula óptica primária. Em fase posterior do desenvolvimento, esta estrutura se **invagina** formando a vesícula óptica secundária da qual se origina a retina, enquanto a **haste** do cálice óptico dá origem ao **nervo óptico**.

A retina é formada por uma **camada pigmentar**, externa, que se origina da parede externa do cálice óptico. A parte nervosa da retina origina-se da camada interna do cálice óptico e é denominada **retina propriamente dita**. A camada pigmentar da retina cobre toda a superfície interna do olho e reflete-se sobre o corpo ciliar e sobre a parede posterior da íris, enquanto a retina propriamente dita interrompe-se na ora serrata. As células que compõem a retina constituem uma extensão altamente diferenciada do encéfalo.

O **disco óptico**, situado na parede posterior do olho, é o local da saída do nervo óptico. Por não conter células fotorrecepto-

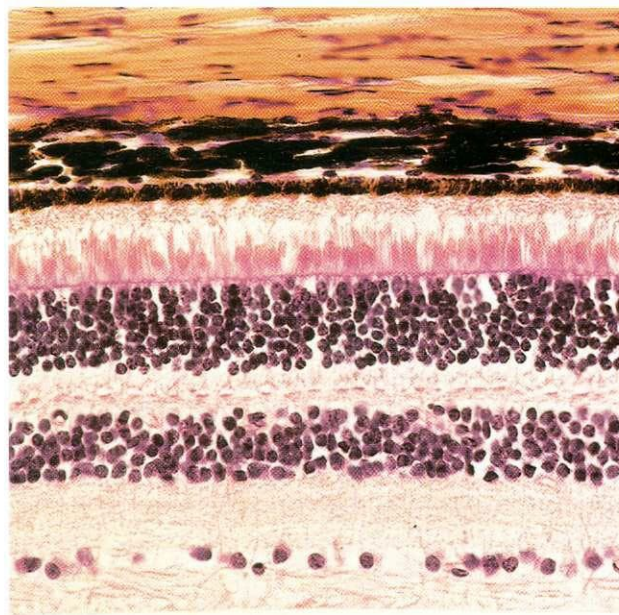


Fig. 22.7 Microscopia óptica da retina com as 10 camadas descritas (270X).

ras, ele não é sensível à luz e, por isso, é denominado "**ponto cego**" da retina. Aproximadamente 2,5 mm lateralmente ao **disco óptico** fica uma zona pigmentada amarela da parede da retina denominada **mácula lútea** (mancha amarela). No centro desta mancha está situada uma depressão oval, a **fóvea central**, em que a acuidade visual é maior (ver Fig. 22.4). A fóvea é uma área especializada da retina e somente contém cones, intimamente aderidos, enquanto as outras camadas da retina são deslocadas para o lado. Afastando-se da fóvea, diminui o número de cones e aumenta o número de bastonetes.

A parte da retina que funciona na fotorrecepção reveste a superfície interna da camada coróide do disco óptico até a ora serrata e é constituída por 10 camadas distintas (ver Figs. 22.7 e 22.8). Indo de fora, adjacente à coróide, para dentro, onde elas são contínuas com o nervo óptico, estas camadas são as seguintes:

- Eptélio pigmentar
- Camada de cones e bastonetes
- Membrana limitante externa
- Camada nuclear externa
- Camada plexiforme externa
- Camada nuclear interna
- Camada plexiforme interna
- Camada de células ganglionares
- Camada de fibras do nervo óptico
- Membrana limitante interna

Epitélio Pigmentar

O epitélio pigmentar, derivado da camada externa do cálice óptico, é constituído por células de cubóides a colunares (14 mm de largura e de 10 a 14 μ m de altura) cujos núcleos estão situados basalmente. Estas células estão presas à membrana de Bruch, situada entre as células da coróide e as pigmentares. Os

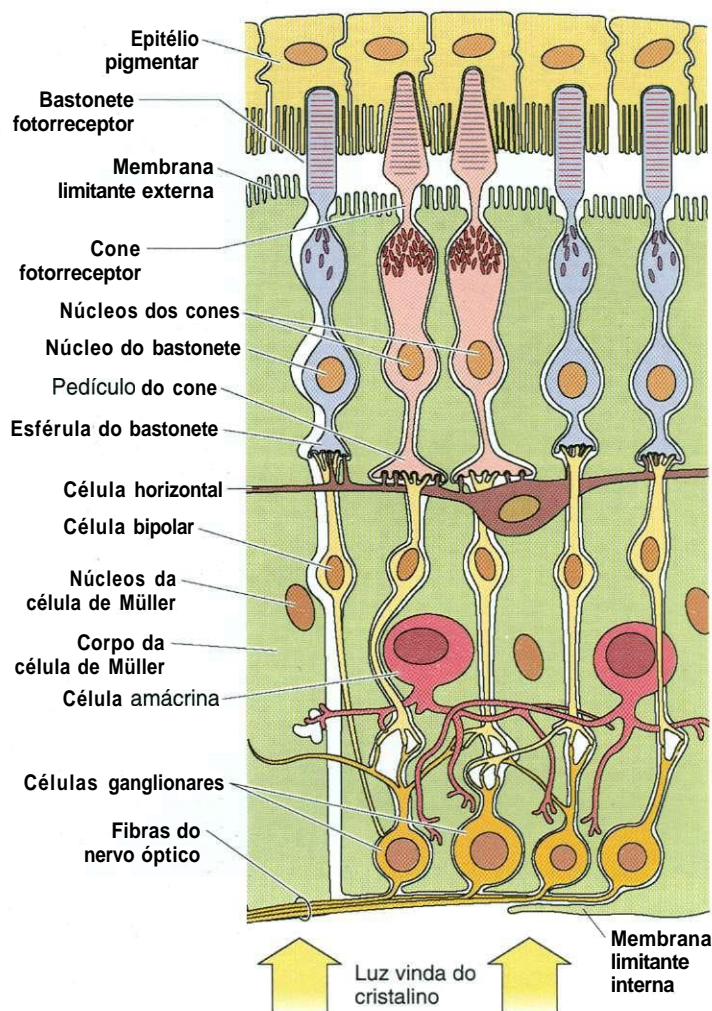


Fig. 22.8 Desenho esquemático das várias camadas da retina. O espaço observado entre a camada pigmentar e o restante da retina é um artefato do desenvolvimento e não existe no adulto exceto no descolamento da retina.

mitocôndrios são particularmente abundantes no citoplasma perto das numerosas invaginações da célula com a membrana de Bruch, sugerindo haver transporte nesta região. Desmosomos, zônulas de oclusão e zônulas de adesão estão presentes na membrana lateral destas células, formando uma barreira hemato-retiniana. Além disso, junções comunicantes, situadas na membrana lateral destas células, permitem a comunicação entre elas. O ápice destas células possui microvilosidades e estruturas semelhantes a manguitos, que envolvem e isolam as pontas das células fotorreceptoras individuais.

A principal característica das células pigmentares é sua riqueza em grânulos de melanina, sintetizados e armazenados na porção apical destas células. O citoplasma apical também possui corpos residuais contendo as extremidades fagocitadas descartadas pelos bastonetes. Retículo endoplasmático granular (REG) e aparelho de Golgi também são abundantes no citoplasma.

O epitélio pigmentar exerce várias funções. Depois de a luz ter passado e estimulado os fotorreceptores, estas células epiteliais pigmentares absorvem a luz impedindo, assim, que ela

seja refletida pelas tûnicas, o que prejudicaria a focalização da imagem. Estas células pigmentares fagocitam continuamente discos membranosos gastos descartados pelas extremidades dos bastonetes fotorreceptores. As células epiteliais pigmentares também exercem uma função ativa na visão esterificando derivados da vitamina A no retículo endoplasmático liso.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Como as extensões das células epiteliais pigmentares, em forma de manguito, simplesmente envolvem as extremidades dos cones e bastonetes fotorreceptores, solavancos fortes repentinos podem desprender os, levando ao **descolamento da retina**, uma causa comum de cegueira parcial. Esta condição pode ser corrigida cirurgicamente fazendo uma “solda pontual” que une novamente as duas estruturas. Entretanto, quando esta condição não é tratada, os cones e bastonetes morrem por perderem sua sustentação metabólica normalmente dada pelo epitélio pigmentar. Sua morte deixa um ponto cego no campo visual correspondente à área na qual houve perda de fotorreceptores.

Camada de Cones e Bastonetes

A porção apical da retina contém dois tipos distintos de células fotorreceptoras denominadas **cones** e **bastonetes**. Tanto os cones como os bastonetes são células polarizadas cuja porção apical, denominada **segmento externo**, é um dendrito especializado. O segmento externo dos cones e dos bastonetes é envolvido por células epiteliais pigmentares (ver Fig. 22.8). A base dos cones e dos bastonetes forma sinapse com as células da camada bipolar situada abaixo. Há aproximadamente 100 a 120 milhões de bastonetes e 6 milhões de cones. Os bastonetes são receptores especializados para a luz fraca; os cones são receptores especializados para a recepção da luz forte. Os cones são também adaptados para a visão das cores, enquanto os bastonetes somente percebem luz. Os cones e os bastonetes estão distribuídos de um modo irregular na retina, sendo que os cones estão altamente concentrados na **fóvea**; portanto, esta é a área da retina com maior acuidade visual.

Bastonetes

Os bastonetes são os fotorreceptores da retina especializados para a recepção da luz fraca.

Os **bastonetes**, que somente são ativados pela luz fraca, são tão sensíveis que eles são capazes de produzir um sinal a partir de um único fóton de luz. Entretanto, eles não podem mediar sinais de luz forte e são incapazes de perceber as cores.

Os bastonetes são células alongadas (50 por 3 μm) orientados paralelamente uns aos outros, mas perpendicularmente à retina. Eles são constituídos por **segmento externo**, **segmento interno**, **região nuclear** e **região sináptica** (Fig. 22.9).

O **segmento externo dos bastonetes**, sua extremidade dendrítica, apresenta várias centenas de lamelas membranosas

achatadas orientadas perpendicularmente ao seu eixo maior (Fig. 22.10; ver Fig. 22.9). Cada lamela representa uma invaginação do plasmalema, que se destaca da superfície celular formando, assim, um disco. Cada disco é composto por duas membranas separadas uma da outra por um espaço de 8 nm. Estas membranas contêm **rodopsina (púrpura visual)**, um pigmento sensível à luz. Como o segmento externo dos bastonetes é mais longo do que o dos cones, os bastonetes contêm mais rodopsina, respondem mais lentamente do que os cones e têm a capacidade de agregar coletivamente a recepção.

O **segmento interno dos bastonetes** está separado do segmento externo por uma constricção denominada **haste de conexão**. Um cílio modificado (ausência do par central de microtúbulos), originário do corpo basal localizado na extremidade apical do segmento interno, passa pela haste de conexão e se dirige para o segmento externo do bastonete. Perto da interface com a haste de conexão, congregam-se abundantes

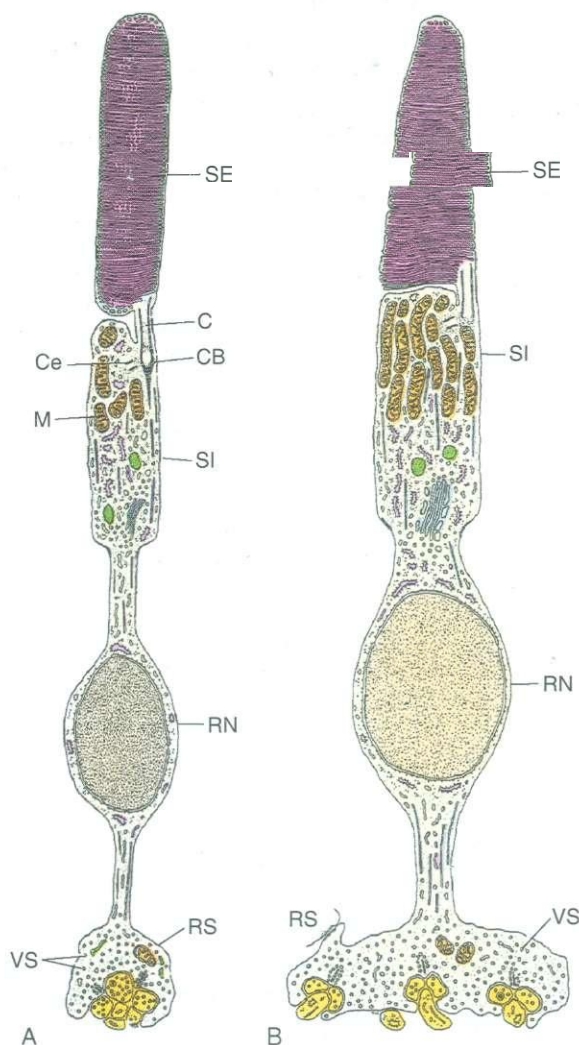


Fig. 22.9 Desenho esquemático da morfologia de um bastonete (A) e de um cone (B). SE, segmento externo; CB, corpo basal; C, haste de conexão; Ce, centríolo; SI, segmento interno; M, mitocôndrios; RN, região nuclear; RS, região sináptica; VS, vesícula sináptica. (Modificado de Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

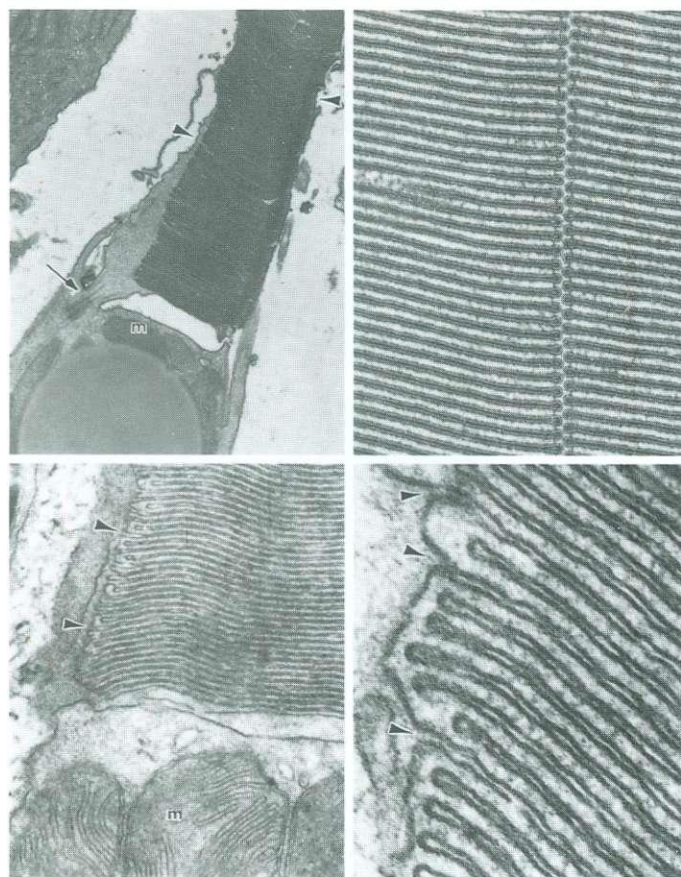


Fig. 22.10 Microscopia eletrônica de bastonetes do olho de rã e cones do olho de esquilo. Em cima à esquerda, Discos do segmento externo e mitocôndrios (m) do segmento interno do bastonete de rã; a seta aponta para um cílio unido aos segmentos interno e externo (16.200X). Em cima à direita, Maior aumento dos discos do segmento externo do bastonete de rã (76.500X). Embaixo à esquerda, Junção dos segmentos externo e interno do cone de esquilo (28.800X). Embaixo à direita, Maior aumento dos discos do segmento externo do olho de esquilo mostrando a continuidade das lamelas com o plasmalema (cabecinhas de seta) (82.800X). (De Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.)

mitocôndrios e grânulos citoplasmáticos de glicogênio, ambos necessários para a produção de energia para o processo visual. O citoplasma basal aos mitocôndrios é rico em microtúbulos, polissomos, retículo endoplasmático liso, RE G e complexos de Golgi. Proteínas produzidas no segmento interno migram para o segmento externo onde são incorporadas pelos discos. Gradualmente, os discos migram para a extremidade apical do segmento externo e acabam sendo descartados nos manguitos das células pigmentares, onde serão fagocitados. O tempo que leva para a incorporação das proteínas, passando pela migração e finalmente descarte é menor que 2 semanas. O processo da fotorrecepção é o seguinte:

- 1 A fotorrecepção pelos bastonetes começa com a absorção de luz pelo pigmento **rodopsina**, sensível à luz, composto pela proteína transmembrana **opsina** presa ao **cis retinal**, a forma aldeído da vitamina A.
- 2 A absorção da luz causa a **isomerização** da espécie retinal em **retinal todo trans**, que se dissocia da opsina.

- 3 Esta **descoloração** resulta em opsina ativada, que facilita a ligação de guanosina trifosfato (GTP) à subunidade α da **transducina**, proteína G em forma de trímero.
- 4 O **GTP- G_{α}** ativa a fosfodiesterase de guanosina cíclica monofosfato, uma enzima que catalisa a cisão de 3',5'-guanosciclica monofosfato (3',5'-cGMP).
- 5 A concentração decrescente de cGMP do citossol leva ao fechamento de canais Na^{+} da membrana plasmática do bastonete impedindo a saída do Na^{+} da célula, e o que **torna o bastonete hiperpolarizado**.
- 6 A hiperpolarização do bastonete causa a **inibição da liberação do neurotransmissor** na sinapse com as células bipolares.
- 7 Durante a fase escura seguinte, o nível de cGMP é regenerado, os canais de Na^{+} são reabertos e o **fluxo de Na^{+} recomeça** como antes.
- 8 O **retinal todo trans** restante da cisão se **difunde** e é levado para o epitélio pigmentar da retina através de proteínas de ligação da retina.
- 9 O **retinal todo trans** é **reciclado** para sua forma 11-*cis* retinal.
- 10 Finalmente, o retinal *cis* retorna para o bastonete, onde, mais uma vez, liga-se à opsina formando **rodopsina**.

Quando os bastonetes não são ativados pela luz, o cGMP mantém abertos os canais de Na^{+} do plasmalema destas células. Durante a fase escura, os íons sódio são bombeados para fora do segmento interno e vão para o segmento externo dos bastonetes através de canais iônicos ativáveis por sódio. A presença de íons sódio no segmento externo leva à liberação da substância neurotransmissora na sinapse das células bipolares.

Este sinal não é induzido pela despolarização, como ocorre na maioria das células; neste caso, é a hiperpolarização induzida pela luz que causa a transmissão do sinal através das várias camadas de células até chegar às células ganglionares, onde o sinal gera um potencial de ação que se desloca pelos axônios até o cérebro.

Cones

Os cones são fotorreceptores da retina especializados para a recepção de luz intensa e das cores.

Apesar de os cones funcionarem de modo semelhante ao dos bastonetes, eles são ativados por luz intensa e produzem uma acuidade visual maior em comparação com os bastonetes. Há três tipos de cones, cada um contendo uma variedade diferente do fotopigmento **iodopsina**. Cada variedade de iodopsina tem uma sensibilidade máxima para uma das três cores do espectro — vermelho, verde e azul — e a diferença está nas opsinas e não no 11-*cis* retinal.

Os cones são células alongadas (60 μm X 1,5 μm), sendo mais longos e mais estreitos na **fóvea central**. Sua estrutura é semelhante à dos bastonetes com as seguintes poucas exceções (Fig. 22.11; ver Figs. 22.9B e 22.10):

- 1 Sua extremidade apical (segmento externo) se assemelha mais a um cone do que a um bastonete.

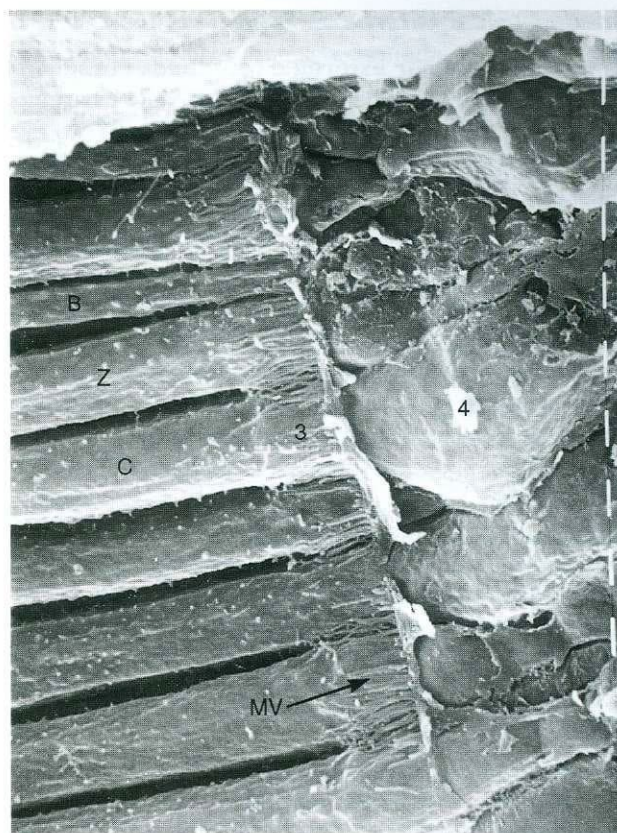


Fig. 22.11 Micrografia eletrônica de varredura da retina de macaco mostrando cones (C) e alguns bastonetes (B) (5.800 \times). Z, segmentos internos; 3, Membrana limitante externa; 4, Camada nuclear externa; MV, microvilosidades pertencentes às células de Müller. (De Borwein B, Borwein D, Medeiros J, McGowan J: The ultrastructure of monkey foveal photoreceptors, with special reference to the structure, shape, size, and spacing of the foveal cones. Am J Anat 159:125-146, 1980. Reimpresso por permissão de John Wiley & Sons, Inc.)

- 2 Os discos dos cones, apesar de serem compostos por lamelas do plasmalema, estão ligados à membrana plasmática, ao contrário das lamelas dos bastonetes que são separadas da membrana plasmática.
- 3 A proteína produzida no segmento interno dos cones é inserida nos discos em todo o segmento externo; nos bastonetes ela está concentrada na região mais **distal** do segmento externo.
- 4 Ao contrário dos bastonetes, os cones são sensíveis às cores e dão maior acuidade visual.
- 5 A reciclagem do fotopigmento dos cones não necessita das células pigmentares da retina.

Membrana Limitante Externa

Apesar de o termo **membrana limitante externa** ainda ser usado na descrição das camadas da retina, esta estrutura não é uma membrana. Pelo contrário, a microscopia eletrônica mostrou que esta "camada" é uma região de **zônulas de adesão** entre as células de Müller (células da **neurógli**a modificadas) e os fotorreceptores. Distalmente a esta região, microvilosidades das células de Müller se projetam nos interstícios entre os segmentos internos dos cones e bastonetes.

Camada Nuclear Externa

A **camada nuclear externa** é constituída por uma zona ocupada principalmente pelos núcleos dos cones e bastonetes. Em cortes histológicos, os núcleos dos bastonetes são menores, mais arredondados e mais fortemente corados do que os núcleos dos cones.

Camada Plexiforme Externa

Sinapses axodendríticas entre as células fotorreceptoras e os dendritos das células bipolares e horizontais estão situadas na **camada plexiforme externa**. Nesta camada, há dois tipos de sinapses: (1) *achataadas*, que apresentam a histologia usual das sinapses, e (2) *invaginadas*. As sinapses *invaginadas* são de um tipo único, pois consistem de um dendrito de uma única célula bipolar e um dendrito de cada uma de duas células horizontais formando, assim, uma **tríade**. Dentro desta região sináptica *invaginada* está situada uma **lamela** semelhante a uma **fita sináptica** contendo o neurotransmissor. Acredita-se que esta estrutura capture e auxilie a distribuição do neurotransmissor.

Camada Nuclear Interna

A **camada nuclear interna** é constituída pelos núcleos das células bipolares, horizontais, amácrinas e de Müller.

Neurônios bipolares estão interpostos entre as células fotorreceptoras e as células ganglionares. Estes neurônios podem estar ligados a muitos bastonetes (de 10 perto da mácula a até 100 contatos perto da ora serrata), possibilitando, desta maneira, a somatória dos sinais, o que é especialmente útil com luz de baixa intensidade. Entretanto, os cones não convergem, pelo menos perto da **fóvea**; em vez disso, cada cone faz sinapse com várias células bipolares reforçando, portanto, ainda mais a **acuidade visual**. Axônios das células bipolares estabelecem sinapses com dendritos das células ganglionares.

Situadas nesta camada, as **células horizontais** estabelecem sinapses com as junções sinápticas entre as células fotorreceptoras e as células bipolares. Estas células funcionam modulando a atividade sináptica.

As **células amácrinas** estão situadas no limite interno desta camada. Seus dendritos saem todos de uma área da célula e terminam em complexos sinápticos entre células bipolares e células ganglionares. Elas também estabelecem sinapses com as **células interplexiformes**, que estão dispersas entre os corpos das células bipolares. As células amácrinas funcionam como um mecanismo de retroalimentação transferindo informação neuronal proveniente do complexo sináptico célula bipolar-gânglio para as células interplexiformes, cujos axônios se comunicam com as células bipolares e as horizontais.

As **células de Müller** são células da **neuróglia** que se estendem entre o corpo vítreo e os segmentos internos dos cones e bastonetes, onde elas terminam formando **zônulas** de adesão com as células fotorreceptoras representadas pela membrana limitante externa. Microvilosidades se projetam da sua superfície apical. Portanto, as células de Müller funcionam como células de sustentação para as células da retina nervosa.

Camada Plexiforme Interna

Os prolongamentos das células amácrinas, das bipolares e das ganglionares se misturam na camada plexiforme interna. **Sinapses axodendríticas** entre os axônios das células bipolares e os dendritos das células ganglionares e das células amácrinas também estão situadas nesta camada. Do mesmo modo que na camada plexiforme externa, nesta camada há dois tipos de sinapses: *achataadas* e *invaginadas*. As sinapses *invaginadas* são constituídas por um axônio de uma única célula bipolar, ou um dendrito de cada uma de duas células diferentes, formando, assim, uma **diáde**. Dentro desta sinapse também está situada uma versão mais curta da **fita sináptica**, que contém neurotransmissor.

Camada das Células Ganglionares

Os corpos celulares de grandes neurônios multipolares das células ganglionares, com até 30 μ m de diâmetro, estão situados na **camada das células ganglionares**. Os axônios destes neurônios dirigem-se para o cérebro. A **hiperpolarização** dos cones e dos bastonetes ativa estas células ganglionares que geram, então, um potencial de ação, que é levado por seus axônios para o cérebro através de um sistema de **relés visuais**.

Camada das Fibras do Nervo Óptico

As fibras do nervo óptico são formadas por axônios amielínicos das células ganglionares da **camada das fibras do nervo óptico**. Estes axônios tornam-se mielinizados depois de o nervo atravessar a esclera.

Membrana Limitante Interna

A lâmina basal das células de Müller constitui a **membrana limitante interna**.

Estruturas Acessórias do Olho

As estruturas acessórias do olho incluem a **conjuntiva**, a **pálpebra** e o **aparelho lacrimal**.

Conjuntiva

A conjuntiva é a membrana mucosa que reveste as pálpebras e se dobra sobre a esclera da superfície anterior do olho.

Uma membrana mucosa transparente, denominada **conjuntiva**, reveste a superfície interna das pálpebras (**conjuntiva palpebral**) e cobre a esclera da parte anterior do olho (**conjuntiva bulbar**). A conjuntiva é constituída por epitélio colunar estratificado contendo células caliciformes e que se assenta sobre uma lâmina basal e uma lâmina própria composta por tecido conjuntivo frouxo. A secreção das células caliciformes faz parte da **película lacrimal**, que ajuda a **lubrificar** e **proteger** o epitélio do aspecto anterior do olho. Na junção esclerocorneana, onde começa a córnea, a conjuntiva continua como o **epitélio corneano** pavimentoso estratificado e destituído de células caliciformes.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Conjuntivite é a inflamação da conjuntiva, geralmente associada à hiperemia e uma excreção. Ela pode ser causada por agentes bacterianos, vírus, alérgenos e organismos parasitários. Algumas formas de conjuntivite são extremamente contagiosas, lesam o olho e podem causar cegueira quando não tratadas.

Pálpebras

As pálpebras, cobertas, externamente, pela pele e, internamente, pela conjuntiva, formam uma barreira protetora para a superfície anterior do olho.

As pálpebras formam-se como dobras da pele que cobre a superfície anterior do olho em desenvolvimento. Consequentemente, o epitélio pavimentoso estratificado da pele cobre sua superfície externa; na **fissura palpebral**, a conjuntiva palpebral cobre sua superfície interna. As pálpebras são sustentadas por um esqueleto de **placas do tarso**. Glândulas sudoríparas estão localizadas na pele das pálpebras, assim como delicados pêlos e glândulas sebáceas. A derme das pálpebras geralmente é mais delgada do que na maior parte da pele e contém numerosas fibras elásticas e é destituída de gordura. As bordas das pálpebras contêm **cílios** dispostos em fileiras de três ou quatro, mas destituído de músculos eretores dos pêlos.

Glândulas sudoríparas modificadas, denominadas **glândulas de Moll**, formam uma espiral simples antes de se abrirem nos folículos dos cílios. As **glândulas de Meibomian**, glândulas sebáceas modificadas situadas no tardo de cada pálpebra, abrem-se na borda livre das pálpebras. A substância oleosa secretada por estas glândulas é incorporada na película lacrimal e impede a evaporação das lágrimas. Outras glândulas sebáceas modificadas, menores, as **glândulas de Zeis**, estão associadas aos cílios e lançam seu produto de secreção nos folículos dos cílios.

Aparelho Lacrimal

Produzindo lágrimas, o aparelho lacrimal mantém lubrificada a superfície anterior do olho, impedindo, desta maneira, a desidratação da córnea.

O aparelho lacrimal é constituído por:

- 1 **Glândula lacrimal**, que secreta o **fluido lacrimal** (lágrimas).
- 2 **Canalículos lacrimais**, que removem o fluido lacrimal da superfície do olho.
- 3 **Saco lacrimal**, a porção dilatada do sistema de dutos.
- 4 **Duto nasolacrimal**, que leva o fluido lacrimal para a cavidade nasal.

A **glândula lacrimal** fica na fossa lacrimal situada no aspecto súpero-lateral da órbita. Ela está localizada fora do saco conjuntival, apesar de se comunicar com o saco através de 6 a 12 dutos secretores, que se abrem no saco na porção lateral do

fórnix conjuntival superior. Esta é uma glândula serosa, tubuloalveolar composta, que se assemelha à parótida. Células mioepiteliais envolvem totalmente os ácinos secretores.

O **fluido lacrimal** (lágrimas) é composto principalmente por água. Este líquido estéril, que contém **lisozima**, um agente antibacteriano, passa pelos dutos secretores e cai no saco conjuntival. Ao piscar, a pálpebra superior lava as lágrimas sobre a porção anterior da esclera e da córnea, mantendo-as umedecidas e protegidas contra a dessecação. O fluido lacrimal é varrido em direção medial indo para a **abertura lacrimal**, presente nas margens das pálpebras superior e inferior. Cada abertura lacrimal comunica-se diretamente com os **canalículos lacrimais**, que se unem em um conduto comum que se dirige para o saco lacrimal. As paredes dos canalículos lacrimais estão revestidas por epitélio pavimentoso estratificado.

O **saco lacrimal** é a porção superior dilatada do duto nasolacrimal. Ele é revestido por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado.

A continuação inferior do saco lacrimal é o **duto nasolacrimal**, também revestido por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado. Este duto conduz o fluido lacrimal para o meato inferior situado no soalho da cavidade nasal.

OUVIDO (APARELHO VESTIBULOCOCLEAR)

O ouvido, o órgão da audição e do equilíbrio, é composto por três regiões: ouvido externo, ouvido médio e ouvido interno.

O ouvido, o órgão da audição assim como o órgão do equilíbrio, pode ser dividido em três partes: (1) ouvido externo, (2) ouvido médio (cavidade timpânica) e (3) ouvido interno (Fig. 22.12).

As ondas sonoras recebidas pelo **ouvido externo** são traduzidas em vibrações mecânicas pela membrana do **tímpano**. Estas vibrações são ampliadas pelos ossículos do **ouvido médio (cavidade timpânica)** e transferidos para o meio fluido do **ouvido interno** na janela oval. O ouvido interno, um labirinto ósseo cheio de perilinfa, na qual está suspenso o labirinto membranoso, regula a audição (porção coclear) e mantém o equilíbrio (porção vestibular). As informações sensoriais para todo o aparelho vestibulococlear são transmitidas para o cérebro pelo nervo vestibulococlear (NC VIII).

Ouvido Externo

O ouvido externo é constituído pelo pavilhão da orelha, meato auditivo externo e membrana do tímpano.

O **ouvido externo** é constituído pelo pavilhão da orelha (aurícula), meato auditivo externo e membrana timpânica (ver Fig. 22.12). O **pavilhão da orelha** origina-se de partes do primeiro e segundo arcos branquiais. Usualmente, sua forma geral, tamanho e contorno específico são característicos para cada pessoa, com semelhanças familiares. O pavilhão da orelha é composto por uma placa de cartilagem elástica, de forma

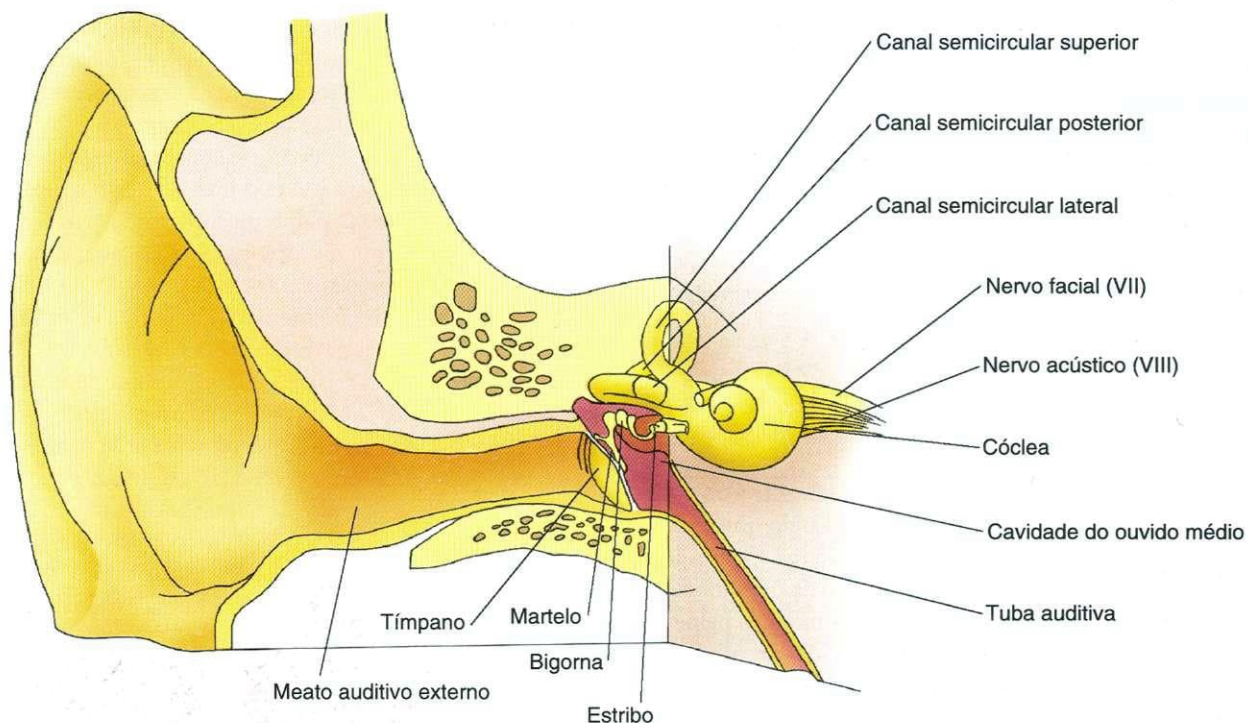


Fig. 22.12 Desenho esquemático da anatomia do ouvido.

irregular, coberta por pele fina, firmemente aderida à cartilagem. A cartilagem do pavilhão da orelha se continua com a cartilagem que reveste a parte cartilaginosa do meato auditivo externo.

O **meato auditivo externo** é o canal que se inicia no pavilhão da orelha, penetra no osso temporal e vai até a superfície externa da membrana do tímpano. Sua parte superficial é composta por cartilagem elástica, que se continua com a cartilagem do pavilhão. Nos dois terços internos deste canal, o osso temporal substitui a cartilagem como a estrutura de sustentação. O meato auditivo externo é revestido por pele contendo folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas modificadas, denominadas **glândulas ceruminosas**, que produzem um material ceráceo denominado **cerume**. Os pêlos e a cera, pegajosa, ajudam a impedir a penetração profunda de objetos no meato.

A **membrana do tímpano** cobre a extremidade mais profunda do meato auditivo externo. Ela constitui a placa que separa o primeiro sulco **faríngeo** da primeira bolsa faríngea, onde o ectoderma, mesoderma e endoderma estão muito próximos. A superfície externa da membrana do tímpano é coberta por uma epiderme delgada originária do ectoderma, enquanto sua superfície interna é constituída por epitélio simples de **pavimentoso** a **cúbico**, derivado do endoderma. Uma delgada camada de elementos mesodérmicos, incluindo fibras de colágeno, fibras elásticas e fibroblastos, está interposta entre as duas camadas epiteliais da membrana do tímpano. Esta membrana recebe as ondas sonoras, a ela transmitidas pelo ar que passa pelo meato auditivo externo, e que a fazem vibrar. Desta maneira, as ondas sonoras são convertidas em energia mecânica, que é transmitida para os ossículos do ouvido médio.

Ouvido Médio

O ouvido médio (cavidade timpânica) contém os três ossículos: martelo, bigorna e estribo.

O **ouvido médio**, ou **cavidade timpânica**, é um espaço cheio de ar situado na porção petrosa do osso temporal. Este espaço comunica-se, em sua parte posterior, com os espaços aéreos da mastóide e, em sua porção anterior, através da **tuba auditiva (trompa de Eustachio)**, com a faringe (ver Fig. 22.12). Os ossículos estão contidos neste espaço e cobrem a distância entre a membrana timpânica e a membrana da janela oval.

A cavidade timpânica é revestida por epitélio **pavimentoso** simples, que é contínuo com o revestimento interno da membrana do tímpano. Entretanto, em seus dois terços mais profundos, ao aproximar-se da tuba auditiva, o osso da cavidade timpânica é substituído por cartilagem. De um modo semelhante, ao aproximar-se da tuba auditiva, seu revestimento epitelial torna-se um epitélio colunar pseudoestratificado ciliado. A lâmina própria sobre a parede óssea está firmemente aderida a esta e não contém glândulas, mas a lâmina própria que reveste a porção cartilaginosa contém muitas glândulas mucosas cujos dutos abrem-se na luz da cavidade timpânica. Além disso, células caliciformes e tecido **linfóide** são encontrados na vizinhança da abertura faríngea.

Ao deglutir, assoar o nariz ou bocejar, o orifício da tuba auditiva junto da faringe abre-se, permitindo uma equalização da pressão do ar da **cavidade timpânica** com a do meato auditivo externo, situado no lado oposto da membrana do tímpano. É por isso que deglutir, assoar o nariz ou bocejar alivia a "pressão do ouvido" durante uma descida rápida em vôo de avião.

A **janela oval** e a **janela redonda** estão situadas na parede medial da cavidade timpânica, que une a cavidade do ouvido médio COM o ouvido interno. Estas duas aberturas são formadas por espaços da parede óssea cobertos por uma membrana. O **martelo**, **bigorna** e **estribo** estão articulados em série por meio de articulações sinoviais revestidas por epitélio pavimentoso simples. O martelo está preso à membrana timpânica, a bigorna está interposta entre ele e o estribo e este, por sua vez, está ligado à janela oval. Dois pequenos músculos esqueléticos, o **tensor do tímpano** e o **estapédio**, auxiliam os movimentos da membrana timpânica e dos ossículos. Ao vibrar, a membrana timpânica movimenta os ossículos e, por causa de sua ação de alavanca, as oscilações são ampliadas fazendo vibrar a membrana da janela oval e, portanto, colocando em movimento o meio líquido da divisão coclear do ouvido interno.

Ouvido Interno

O **ouvido interno** é constituído pelo **labirinto ósseo**, uma cavidade irregular, escavada, situada na porção petrosa do temporal, e pelo **labirinto membranoso**, suspenso no labirinto ósseo (Fig. 22.13).

Labirinto Ósseo

O labirinto ósseo possui três componentes: os canais semicirculares, o vestíbulo e a cóclea.

O **labirinto ósseo** é revestido por endóstio e está separado do labirinto membranoso pelo **espaço perilinfático**. Este espaço está cheio de um líquido claro denominado **perilinf**, no qual está suspenso o labirinto membranoso. A região central do **labirinto ósseo** é denominada **vestíbulo**.

Os três **canais semicirculares** (**superior**, **posterior** e **lateral**) têm uma orientação de 90 graus um em relação ao outro (ver Fig. 22.13). Uma extremidade de cada canal é dilatada; esta região expandida é denominada **ampola**. Todos os três canais semicirculares saem do e retornam ao vestíbulo, mas uma extremidade de cada um de dois canais partilha uma abertura no vestíbulo; conseqüentemente, há somente cinco orifícios no vestíbulo. Suspensos nos canais estão os **ductos semicirculares**, continuções do labirinto membranoso que recebem nomes regionais.

O **vestíbulo** é a parte central do labirinto ósseo situada entre a cóclea, que ocupa uma posição anterior, e os canais semicirculares, que ocupam uma posição posterior. Sua parede lateral contém a **janela oval** (**fenestra vestibuli**), coberta por uma membrana à qual está ligada a base do estribo, e a **janela redonda** (**fenestra cochleae**), somente coberta por uma membrana. O vestíbulo também contém regiões especializadas do labirinto membranoso (o **utrículo** e o **sáculo**).

A **cóclea** origina-se como uma espiral óssea, oca, que gira sobre si mesma, COMO a concha de um caramujo, duas vezes e meia em torno de uma coluna óssea central, o **modíolo**. O modíolo se projeta na cóclea espiralada com uma prateleira de osso denominada **lâmina espiral óssea**, através da qual passam vasos sanguíneos e o **gânglio espiral**, a parte coclear do nervo vestibulococlear.

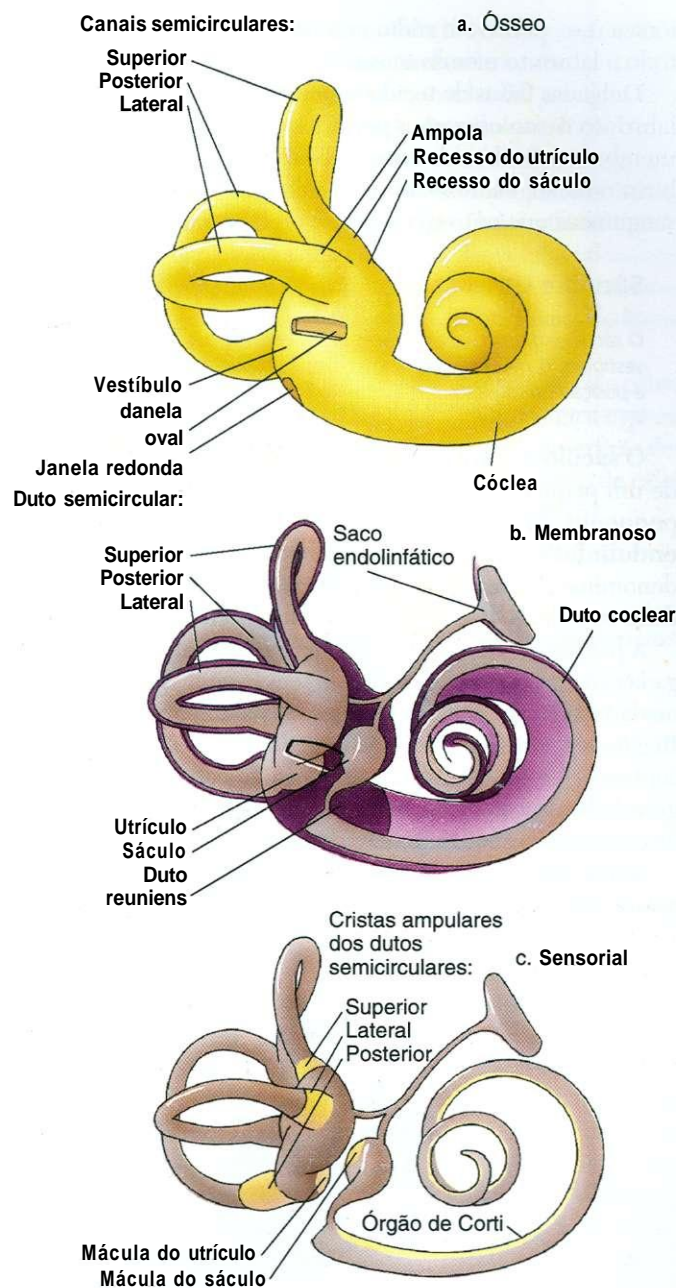


Fig. 22.13 Desenho esquemático da cóclea do ouvido interno. *Em cima*, Anatomia do labirinto ósseo. *Meio*, Cóclea óssea contendo o labirinto membranoso. *Embaixo*, Anatomia do labirinto membranoso.

Labirinto Membranoso

O labirinto membranoso está cheio de endolinfa e possui as seguintes áreas especializadas: o sáculo e o utrículo, os dutos semicirculares e o duto coclear.

O **labirinto membranoso** é constituído por epitélio derivado do ectoderma embrionário, que invade o osso temporal em desenvolvimento e dá origem a dois pequenos sacos, o **sáculo** e o **utrículo**, assim como aos **ductos semicirculares** e ao **duto coclear** (ver Fig. 22.13). A **endolinfa**, um líquido viscoso semelhante ao líquido extracelular por sua composição

iônica (i.e., pobre em sódio mas rico em potássio), circula por todo o labirinto membranoso.

Delgadas faixas de tecido conjuntivo presas ao endósteo do labirinto ósseo cruzam a perilinfia e se inserem no labirinto membranoso. Além de ancorar o labirinto membranoso ao labirinto ósseo, estas faixas de tecido conjuntivo trazem vasos sanguíneos que nutrem o epitélio do labirinto membranoso.

Sáculo e Utrículo

O sáculo e o utrículo, estruturas saculiformes situadas dentro do vestíbulo, contêm células neuroepiteliais especializadas para perceber a posição da cabeça e o movimento linear.

O sáculo e o utrículo estão ligados um ao outro por meio de um pequeno duto, o **duto utriculosacular**. Além disso, pequenos dutos de cada um se unem formando o **duto endolinfático**, cuja extremidade em fundo cego, dilatada, é denominada o **saco endolinfático**. Outro pequeno duto, o **duto reuniens**, une o sáculo ao duto da cóclea.

A parede do sáculo e do utrículo é constituída por uma delgada camada vascular externa de tecido conjuntivo e uma camada interna de epitélio simples de pavimentoso a cubóide. Regiões especializadas do sáculo e do utrículo agem como receptores que percebem a orientação da cabeça em relação à gravidade e à aceleração, respectivamente. Estes receptores são denominados **mácula do sáculo** e **mácula do utrículo**.

As máculas do sáculo e do utrículo estão situadas perpendicularmente uma em relação à outra (i.e., a mácula do sáculo

está situada predominantemente na parede, detectando, portanto, a aceleração linear vertical, enquanto a mácula do utrículo está situada principalmente no soalho detectando, portanto, a aceleração horizontal). O epitélio das regiões não receptoras do sáculo e do utrículo é constituído por células claras e escuras. As **células claras** têm algumas microvilosidades, e seu citoplasma contém algumas vesículas pinocíticas, ribossomos e somente um pequeno número de mitocôndrios. Entretanto, o citoplasma das **células escuras** contém abundantes vesículas encapadas, vesículas lisas e gotículas de lipídios, assim como numerosos mitocôndrios alongados situados em compartimentos formados por invaginações da membrana plasmática basal. O núcleo das células escuras tem forma irregular e, está, com frequência, localizado em posição apical. Apesar de a função destes dois tipos celulares ser desconhecida, acredita-se que as células claras atuem na absorção e que as células escuras controlem a composição da endolinfia.

As máculas são áreas espessadas do epitélio, com 2 a 3 mm de diâmetro. Elas são constituídas por dois tipos de **células neuroepiteliais**, denominadas **células pilosas tipo I e tipo II**, assim como por células de sustentação, que se assentam sobre uma lâmina basal (Fig. 22.14). Fibras nervosas da porção vestibular do nervo vestibulococlear inervam as células neuroepiteliais.

Cada célula pilosa do tipo I ou do tipo II tem um único cinocílio e de 50 a 100 estereocílios dispostos em fileiras de acordo com sua altura, os mais altos (10 µm) estando situados mais próximos do cinocílio.

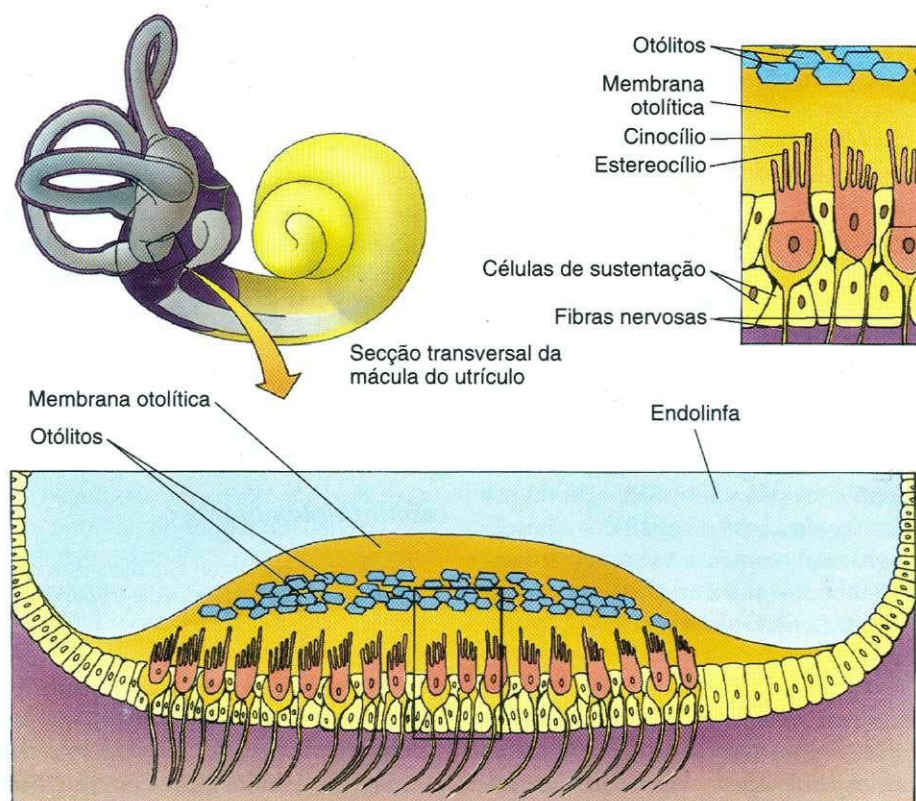


Fig. 22.14 Desenho esquemático das células pilosas e das células de sustentação da mácula do utrículo.

As **células pilosas tipo I** são roliças com uma base arredondada que se estreita ao aproximar-se do colo (Fig. 22.15). Seu citoplasma contém R E G ocasional, um complexo de Golgi supranuclear e numerosas vesículas pequenas. Cada estereocílio, que está ancorado a uma densa rede terminal, é uma microvilosidade longa COM um eixo central COM muitos filamentos de actina ligados transversalmente por **fimbrina**. O eixo central filamentososo dá rigidez aos estereocílios, de modo que seu encurvamento somente pode ocorrer na região do colo, perto de seu local de saída da membrana plasmática apical.

As **células pilosas tipo II** são semelhantes às células pilosas tipo I no que diz respeito aos estereocílios e ao cinocílio, mas sua forma é mais colunar e seu citoplasma contém um complexo de Golgi maior e um maior número de vesículas (ver Fig. 22.15).

As **células de sustentação** das máculas, interpostas entre ambos os tipos de células pilosas, têm algumas microvilosidades. Complexos unitivos espessos unem estas células umas às outras assim como às células pilosas. Elas apresentam um complexo de Golgi bem desenvolvido e grânulos de secreção, sugerindo que elas possam ajudar a manutenção das células pilosas ou possam contribuir para a produção da endolinfa.

A **inervação** das células pilosas vem da porção vestibular do nervo vestibulococlear. As bases arredondadas das células pilosas tipo I estão quase totalmente envolvidas por uma fibra nervosa aferente em forma de taça. As células pilosas tipo II apresentam muitas fibras aferentes, que estabelecem sinapses na área basal da célula. Estruturas semelhantes a **fitas sinápticas** estão presentes perto da base das células pilosas tipo I e tipo II. Provavelmente, as fitas sinápticas das células pilosas tipo II funcionam em sinapses COM nervos eferentes, que se acredita serem responsáveis pelo aumento da eficiência da liberação sináptica.

Os estereocílios das células pilosas neuroepiteliais são cobertos por e contidos dentro de uma massa glicoprotéica espessa, gelatinosa, a **membrana otolítica**. A região da superfície desta membrana contém pequenos cristais de carbonato de cálcio denominados **otólitos** ou **otocônios** (ver Fig. 22.15).

Dutos Semicirculares

Cada um dos três dutos semicirculares contém uma região expandida, a ampola, na qual receptores especializados (células pilosas neuroepiteliais) detectam o movimento linear e o angular.

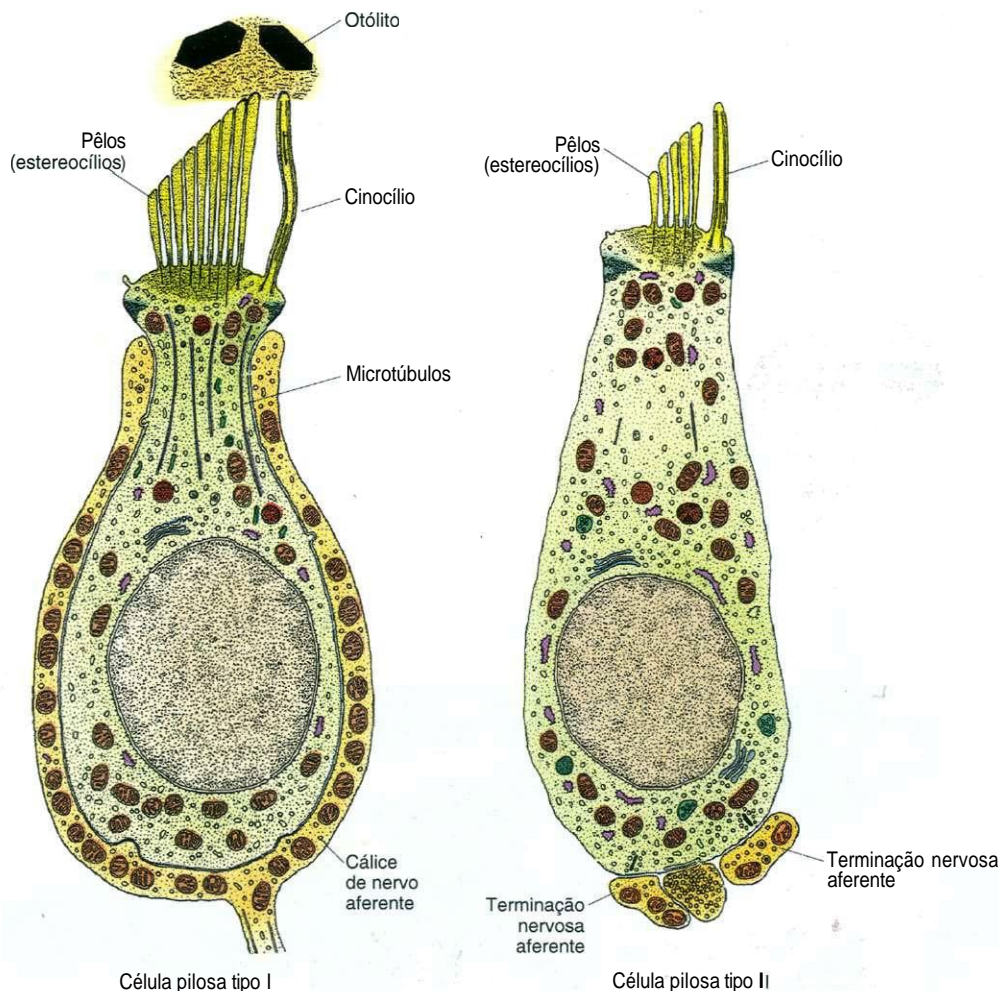


Fig. 22.15 Desenho esquemático mostrando a morfologia das células neuroepiteliais (pilosas) tipo I e tipo II da mácula do sáculo e do utrículo. (De Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.)

Cada **duto semicircular**, uma continuação do labirinto membranoso que parte do utrículo, está contido dentro de seu canal semicircular e se adapta à forma deste. A extremidade lateral (perto do utrículo) de cada um dos três dutos é dilatada. Esta região expandida, denominada **ampola**, contém as **cristas ampulares**, que são áreas de receptores **especializados**. Cada crista ampular é composta por uma saliência cuja superfície livre é coberta por epitélio sensorial constituído por **células pilosas neuroepiteliais** e por **células de sustentação** (Fig. 22.16). As células de sustentação se assentam sobre a lâmina basal, mas não as células pilosas; estas se ajustam entre as células de sustentação. As células neuroepiteliais, também denominadas **células pilosas tipo I e tipo II**, mostram a mesma **morfologia** que as células pilosas das **máculas**. A **cúpula**, uma massa glicoprotéica gelatinosa cobrindo as cristas ampulares, tem estrutura e função semelhantes às da membrana otolítica, mas ela é cuneiforme e não contém **otólitos**.

Duto Coclear e Órgão de Corti

O duto coclear e seu órgão de Corti são responsáveis pelo mecanismo da audição.

O **duto coclear**, um **divertículo** do sáculo, é outra porção do labirinto membranoso, que recebe um nome especial. O duto coclear é um órgão receptor, cuneiforme, contido na cóclea óssea e envolvido por dois lados por perilinfa, mas separado dela por duas membranas (Figs. 22.17, 22.18). O teto da **escala média (duto coclear)** é constituído pela **membrana vestibular (de Reissner)**, enquanto o soalho da escala média é formado pela **membrana basilar**. O compartimento, cheio de perilinfa, situado acima da membrana vestibular é denominado **escala vestibular**, enquanto o compartimento, também cheio de perilinfa, situado abaixo da membrana basilar é a **escala timpânica**. Estes dois compartimentos comunicam-se pelo **helicotrema**, localizado perto do ápice da cóclea.

A **membrana vestibular** é constituída por duas camadas de epitélio pavimentoso separadas uma da outra por uma lâmina basal. As células de revestimento da escala média formam a camada interna, enquanto a camada externa é formada pelas

células de revestimento da escala vestibular. Numerosas junções de oclusão vedam ambas as camadas de células, garantindo, desta maneira, um alto gradiente iônico através da membrana. A **membrana basilar**, que se estende da lâmina espiral no modíolo até a parede lateral, sustenta o órgão de Corti e é constituída por duas zonas: a zona arqueada e a zona pectinada. A **zona arqueada**, mais delgada e mais **medial**, sustenta o órgão de Corti. A **zona pectinada** é semelhante a uma malha fibrosa contendo alguns fibroblastos.

A parede lateral do duto coclear, que se estende entre a membrana vestibular e a saliência espiral, é coberta por epitélio pseudoestratificado, denominado **estria vascular**. Ao contrário da maioria dos epitélios, ela contém um **plexo capilar intra-epitelial**. Apesar de ter sido relatado que a estria vascular é constituída por três tipos celulares — **células basais, intermediárias e marginais** — na microscopia eletrônica os três tipos são muito semelhantes.

As **células marginais**, fortemente coradas, possuem microvilosidades abundantes em sua superfície livre. Seu citoplasma denso contém numerosos mitocôndrios e pequenas vesículas. Prolongamentos celulares, estreitos e **labirínticos**, contendo mitocôndrios alongados são abundantes na parte basilar destas células.

As **células basais** e as **células intermediárias**, de coloração clara, possuem um citoplasma menos denso contendo somente alguns mitocôndrios. Ambas possuem prolongamentos **citoplasmáticos** que se irradiam da superfície celular e se **interdigitam** com os prolongamentos das células marginais e de outras células **intermediárias**. As células basais também possuem prolongamentos celulares que ascendem em torno da base das células marginais formando estruturas em forma de taça, que isolam e sustentam as células marginais. **Capilares intra-epiteliais** estão situados de modo a serem envolvidos por prolongamentos basais das células marginais e pelos prolongamentos ascendentes das células basais e intermediárias.

Apesar de ter sido sugerido que células do labirinto membranoso, incluindo as da estria vascular, possam ser responsáveis pela produção da endolinfa, cuja verdadeira natureza da origem ainda permanece por ser esclarecida. Entretanto, foi

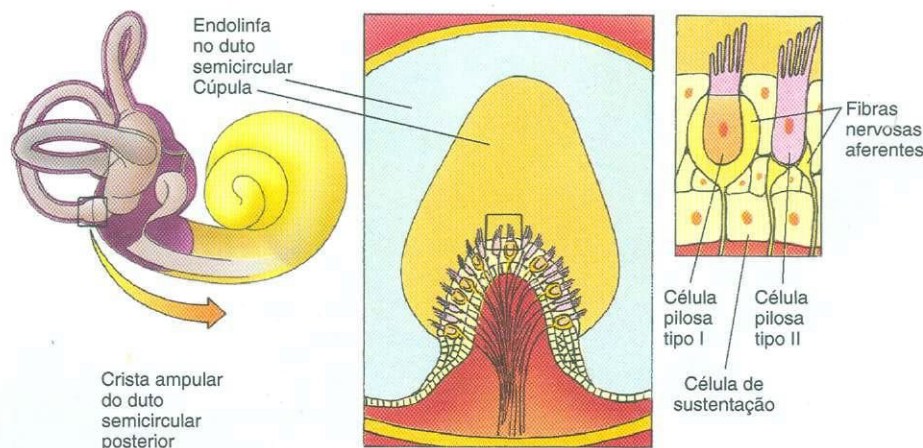


Fig. 22.16 Desenho esquemático das células pilosas e de sustentação de uma das cristas ampulares dos canais semicirculares.

sugerido que as células marginais são as responsáveis pela manutenção da composição iônica da endolinfa.

A **saliência espiral** também está localizada na porção inferior da parede lateral do ducto coclear. Ela é uma pequena protuberância que se projeta do periosteo da cóclea para dentro do ducto coclear em toda a extensão deste. As células basais da estria vascular se continuam com a camada vascular de células que cobrem a saliência. No lado inferior, estas células fazem uma reflexão para o sulco espiral, onde elas se tornam cubóides. Outras células desta camada continuam para a lâmina basilar como as **células de Claudius**, que se colocam por cima das **células de Böttcher**, menores. Estas últimas células estão situadas nas voltas basilares da cóclea. É desconhecida a função das células de Claudius e de Böttcher.

Na porção mais estreita do ducto coclear, onde as membranas vestibular e basilar se encontram, o periosteo que cobre a lâmina espiral faz saliência na escala média formando o **limbo da lâmina espiral**. Parte do limbo projeta-se sobre o **sulco (túnel) espiral interno**. A porção superior do limbo constitui o **lábio vestibular**, e a porção inferior é denominada **lábio timpânico** do limbo, uma continuação da membrana basilar. Numerosas perfurações do lábio timpânico recebem ramos da divisão coclear do nervo acústico. **Células interdentárias**, situadas dentro do corpo do limbo espiral, secretam a **membrana tectória**, uma massa gelatinosa, rica em proteoglicanos,

contendo numerosos delicados filamentos semelhantes à queratina, que cobre o órgão de Corti. Estereócilios de células pilosas receptoras especializadas do órgão de Corti estão imersas na membrana tectória.

O **Órgão de Corti**, o órgão receptor especializado da audição, está situado na membrana basilar e é constituído por células pilosas neuroepiteliais e por vários tipos de células de sustentação. Apesar de as células de sustentação do órgão de Corti possuírem características diferentes, todas elas se originam da membrana basilar e contêm feixes de microtúbulos e de microfilamentos, e sua superfície apical está interligada na superfície livre do órgão de Corti. As células de sustentação incluem as **células pilares**, **células falângicas**, **células da margem** e **células de Hensen** (ver Figs. 22.17 e 22.18).

CÉLULAS DE SUSTENTAÇÃO DO ÓRGÃO DE CORTI

As células de sustentação do órgão de Corti são as células pilares internas e externas, as células falângicas internas e externas, as células da margem, as células de Hensen e as células de Böttcher.

As **células pilares internas** e **externas** são células altas com bases e extremidades apicais largas; portanto, elas têm a forma de um "I" alongado. Elas estão presas à membrana basilar e cada uma se origina de uma base ampla. A porção central tanto das células pilares internas como das externas é encurvada forman-

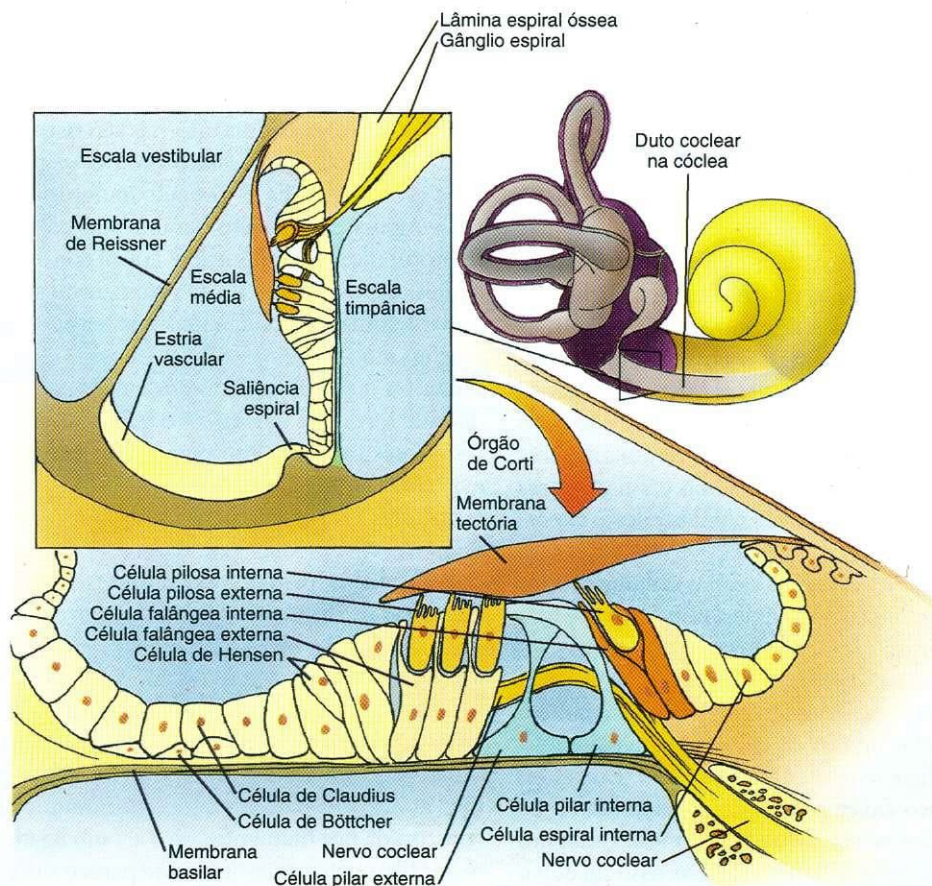


Fig. 22.17 Desenho esquemático do órgão de Corti.

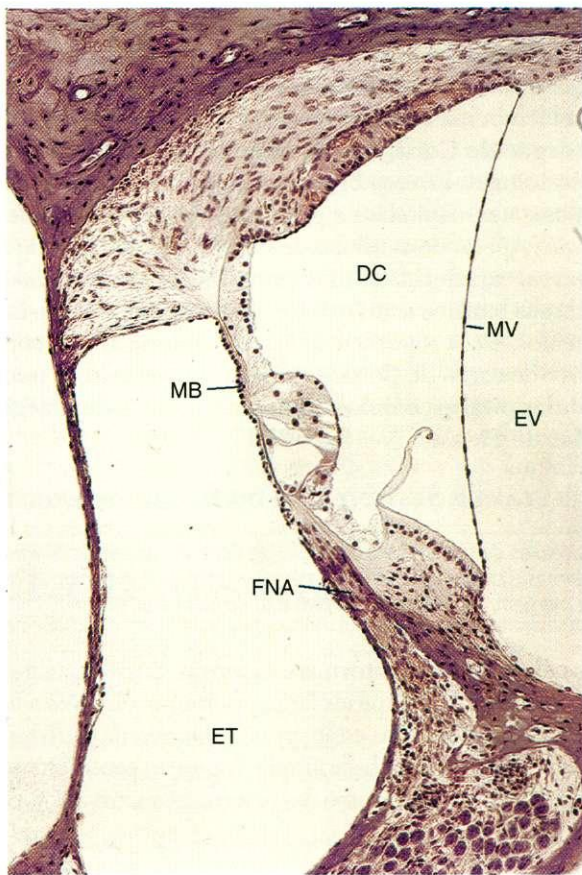


Fig. 22.18 Micrografia óptica do órgão de Corti que se assenta sobre a membrana basilar (MB) na cóclea (180X). O duto coclear (DC), contendo endolinfa, está limitado pela membrana vestibular (MV) e pela membrana basilar (MB). A escala vestibular (EV) e a escala timpânica (ET) contêm perilinfa. Observar o gânglio espiral e as fibras nervosas vestibulococleares (acústicas) (FNA) provenientes das células pilosas do órgão de Corti.

do o **túnel interno**, onde as células pilares internas formam a parede medial do túnel e as células pilares externas formam a parede lateral do túnel. Em seu ápice, novamente, tanto as células pilares internas como as externas entram em contato umas COM as outras. Seu citoplasma contém feixes de microfilamentos e microtúbulos. As células pilares internas são mais numerosas do que as células pilares externas, geralmente três células pilares internas se encontram COM duas células pilares externas. As células pilares sustentam as células pilosas do órgão de Corti.

As **células falângneas externas** são células colunares altas presas à membrana basilar. Sua porção apical tem forma de taça e sustenta a parte basilar das células pilosas externas e feixes de fibras nervosas eferentes e aferentes, que passam entre elas em seu trajeto para as células pilosas. Como seu ápice em forma de taça abriga as células pilosas, as células falângneas externas não chegam à superfície livre do órgão de Corti. Entretanto, um pequeno **processo falângneo** sai do aspecto lateral de cada uma destas células e se estende até a lâmina reticular. Microtúbulos e microfilamentos dentro do processo falângneo aumentam sua rigidez. A extremidade distal, achatada, do processo falângneo está em contato COM a célula pilosa abrigada por

ele e COM uma célula pilosa adjacente. Há uma fenda cheia de fluido em torno de regiões não sustentadas das células pilosas externas. Este espaço é denominado **espaço de Nuel**, e se comunica COM o túnel interno.

As **células falângneas internas** estão situadas abaixo das células pilares internas; ao contrário das falângneas externas, elas circundam completamente as células pilosas internas que elas sustentam.

As **células da margem** delineiam a borda interna do órgão de Corti. Elas são células delicadas que sustentam o aspecto interno do órgão de Corti.

As **células de Hensen** definem a margem externa do órgão de Corti. Estas células, altas, estão situadas entre as células falângneas externas e as células de Claudius, mais baixas, que se **apóiam** nas **células de Böttcher** subjacentes.

Todas estas células sustentam o aspecto externo do órgão de Corti.

CÉLULAS NEUROEPITELIAIS (CÉLULAS PILOSAS) DO ÓRGÃO DE CORTI

No órgão de Corti há dois tipos de células neuroepiteliais: as células pilosas internas e as células pilosas externas.

As **células pilosas neuroepiteliais** são especializadas na transdução de impulsos para o órgão da audição. Dependendo de sua localização, estas células são denominadas **células pilosas internas** e **células pilosas externas**.

As **células pilosas internas**, dispostas em uma fileira simples de células, sustentadas pelas células falângneas internas, prolongam o limite interno por toda a extensão do órgão de Corti. As células pilosas internas são baixas e possuem um núcleo central, numerosos mitocôndrios (especialmente abaixo da rede terminal), RE G e retículo endoplasmático liso, e pequenas vesículas. O aspecto basal destas células também contém microtúbulos. Sua superfície apical contém de 50 a 60 estereocílios dispostos em "V". O eixo central dos estereocílios contém microfilamentos ligados transversalmente por fimbrina, do mesmo modo que nas células pilosas tipo I do labirinto vestibular. Os microfilamentos dos estereocílios se fundem COM os da rede terminal. Apesar de o cinocílio estar ausente das células pilosas internas, um corpúsculo basal e um centríolo são evidentes na região apical destas células. O aspecto basal destas células faz sinapse COM fibras aferentes da porção coclear do nervo vestibulococlear.

As **células pilosas externas**, sustentadas pelas células falângneas externas, estão situadas perto do limite externo do órgão de Corti e estão dispostas em fileiras de três (ou quatro) em toda a extensão deste órgão. As células pilosas externas são células cilíndricas alongadas cujo núcleo está situado perto da base. Seu citoplasma contém RE G abundante, e seus mitocôndrios estão situados basalmente. O citoplasma destas células logo abaixo das paredes laterais contém uma **grade cortical**, constituída por filamentos de 5 a 7 nm ligados transversalmente por filamentos mais finos, que parece sustentar a célula e dar-lhe resistência à deformação. Fibras aferentes e eferentes fazem sinapses na porção basilar das células pilosas. Da superfí-

cie apical projetam-se até 100 estereocílios organizados na forma da letra "W". Estes estereocílios variam de comprimento e estão dispostos seguindo uma gradação ordenada. Do mesmo modo que as células pilosas internas, as células pilosas externas não possuem um cinóclio, mas têm um corpúsculo basal.

Aparelho Vestibular

O vestibulo tem a função de perceber a posição no espaço e durante o movimento.

A percepção da posição no espaço e durante o movimento é essencial para a ativação e desativação de alguns músculos, que funcionam ajustando o corpo para dar-lhe equilíbrio. O mecanismo sensorial desta função é o **aparelho vestibular** situado no ouvido interno. Este aparelho é constituído pelo utrículo, sáculo e dutos semicirculares.

Os estereocílios das células pilosas neuroepiteliais situadas nas ampolas do utrículo e do sáculo estão imersos na membrana otolítica. Os **movimentos lineares** da cabeça causam o deslocamento da endolinfa, que perturba a posição dos otólitos na membrana otolítica e, conseqüentemente, da própria membrana, desta maneira causando o encurvamento dos estereocílios das células pilosas. Os movimentos dos estereocílios são transduzidos em potenciais de ação, que são conduzidos por sinapses para a porção vestibular do nervo vestibulococlear, que os transmite para o cérebro.

Os **movimentos circulares** da cabeça são percebidos por locais receptores situados nos dutos semicirculares situados dentro dos canais semicirculares. Os estereocílios das células

pilosas neuroepiteliais das cristas ampulares estão contidos na cúpula. Os movimentos da endolinfa dentro dos dutos semicirculares perturbam a orientação da cúpula o que, subseqüentemente, deforma os estereocílios das células pilosas. Este estímulo mecânico é transduzido em um impulso elétrico, que é transferido por sinapses para ramos da porção vestibular do nervo vestibulococlear de onde é transmitido para o cérebro.

As informações concernentes aos movimentos lineares e circulares da cabeça, reconhecidos por receptores do ouvido interno, são transmitidas para o cérebro através do nervo vestibulococlear. No cérebro elas são interpretadas e o ajuste do equilíbrio é iniciado pela ativação de massas musculares específicas responsáveis pela postura.

Cóclea

A cóclea funciona na percepção do som.

As ondas sonoras colhidas pelo ouvido externo vão para o meato auditivo externo e são recebidas pela membrana timpânica, que é posta em movimento. A membrana timpânica converte ondas sonoras em energia mecânica. As vibrações da membrana timpânica movimentam o martelo e, conseqüentemente, os dois ossículos restantes.

Por causa de uma vantagem mecânica conferida pelas articulações dos três ossículos, a energia mecânica é ampliada cerca de 20 vezes ao chegar à base do estribo, onde movimentam a membrana da janela oval. Os movimentos da janela oval dão início a ondas de pressão na perilinfa contida na escala vestibular. Como os líquidos (neste caso a perilinfa) são incompressíveis

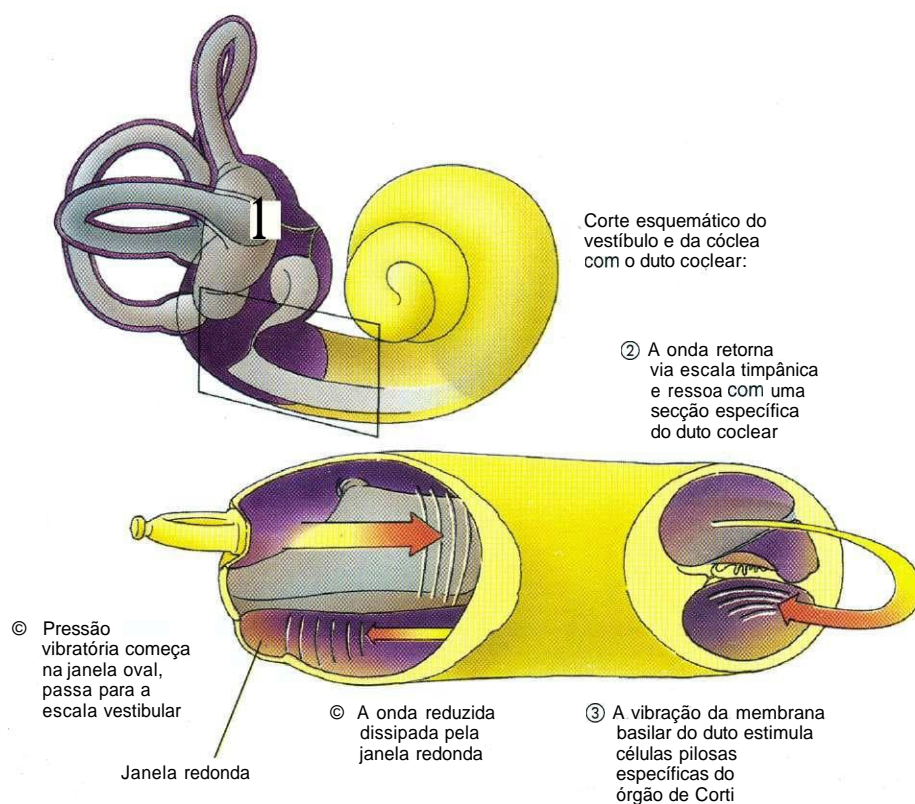


Fig. 22.19 Desenho esquemático mostrando como as vibrações da base do estribo movimentam a membrana da janela oval. Esta ação produz uma pressão na perilinfa situada na escala vestibular. No helicotrema, onde a escala vestibular se comunica com a escala timpânica, a onda de pressão na perilinfa da escala timpânica põe em movimento a membrana basilar e o órgão de Corti, que se assenta sobre ela. Isto causa um movimento de cisalhamento sobre as células pilosas da membrana basilar, que é transduzido em uma corrente elétrica e é, por sua vez, transmitida por uma sinapse para a divisão coclear do nervo vestibulococlear pelo qual é conduzido para o cérebro onde é processado.

4: veis, a onda é transmitida pela escala vestibular, através do **helicotrema**, para a escala timpânica. A onda de pressão da perilinfa da escala timpânica causa a vibração da membrana basilar.

O órgão de Corti está firmemente aderido à membrana basilar, por isso um movimento **oscilatório** desta membrana é traduzido em um movimento de **cisalhamento** sobre os estereocílios das células pilosas, que estão imersas na membrana tectorial rígida que os cobre. Quando a força de cisalhamento produz uma deflexão dos estereocílios em direção dos estereocílios mais altos, a célula torna-se **despolarizada** gerando, assim, um impulso que é transmitido através de fibras nervosas aferentes (Fig. 22.19).

Não se sabe como são **distinguidas** as diferenças na frequência e na altura do som. Há muito, acreditava-se que a membrana basilar, que se torna mais comprida a cada giro da cóclea, vibra **com** frequências diferenciais relativas à sua largura. Por isso, sons de baixa frequência seriam percebidos perto do ápice da cóclea, enquanto os sons de alta frequência seriam percebidos perto da base da cóclea. A evidência sugere que as células pilosas externas contêm o maquinário necessário para reagir rapidamente às informações eferentes levando-as a variar o comprimento de seus estereocílios e, conseqüentemente, alterando a força de cisalhamento entre a membrana tectória e a membrana basilar, fazendo, assim, a "afinação" da membrana basilar. Esta ação altera a resposta das células pilosas inter-

nas detectoras de som afetando sua reação frente a diferentes frequências.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A **surdez de transmissão** pode ser causada por qualquer condição que impeça a condução das ondas sonoras do ouvido externo, e passando pelo ouvido médio, para o órgão de Corti do ouvido interno. As condições que podem levar à surdez de transmissão incluem a presença de corpos estranhos, **otite média** e **otoesclerose** (fixação da base do estribo à janela **oval**).

A **otite média** é uma **infecção** da cavidade do ouvido médio comum em crianças pequenas. Usualmente, ela decorre de uma infecção respiratória que envolve a tuba auditiva. O acúmulo de líquido na cavidade do ouvido médio lesa a membrana timpânica limitando os movimentos dos ossículos. Antibióticos constituem o tratamento usual.

A **surdez nervosa** geralmente resulta de um processo patológico que interrompe a transmissão dos impulsos nervosos. A interrupção pode estar localizada em qualquer ponto da divisão coclear do nervo acústico, do órgão de Corti ao cérebro. Os processos patológicos que podem levar à surdez nervosa incluem **rubéola**, tumores do nervo e degeneração nervosa.

Índice Alfabético

A

Abertura pupilar, 424
ABO, grupo sanguíneo, 184
Absorção, intestino, 332
Acetil coenzima A (CoA), 29
Acetilcolina, 16, 138, 147, 164
- função, 165
- pâncreas, 341, 342
- receptores, 138
- sinapses, 170
- vesícula biliar, 355

Acetilcolinesterase, 139

Ácido(s)

- araquidônico, 96, 188
- clorídrico (HCl), 317
- - liberação, inibição, 325
- - produção, 324
- desoxirribonucleico (DNA), 19, 41, 43, 46
- - circular, cDNA, 32
- - de ligação, 44
- - definição, 46
- - molécula, 44
- - transcrição, 47
- glutâmico, função, 165
- graxos, 94
- hialurônico, 57, 58, 126
- hipocloroso, 186
- periódico-Schiff, 2, 4
- ribonucleico, 46
- - de transferência (tRNA), 18, 48
- mensageiro (mRNA), 47
- - códons, 19
- - formação, 16
- - papel, 19
- - precursor, 48
- - transcrição, 47

- - ribossômico (rRNA), 19, 48

- urônico, 57

Acidófilas, 248

Acidófilos, 2

Acidose, 352

Ácino, 341

- hepático, 347

Acne, 276

Acomodação, 424

Acoplamento, 122

Acromegalia, 125

Acrosina, 394, 408

Acrossomo, 408

ACTH, 249

Actina

- citoplasma, 34-36

- músculos, 130, 134

Actinina, 133

- função, 134

- peso molecular, 134

Adaptina, 25

Adenilato ciclase, 16, 17, 94, 96

Adeno-hipófise, 246, 248-251

- micrografia óptica, 250

- pars

- - distalis, 248

- - basófilas, 250

- - cromófilas, 248

- - cromóforas, 251

- - intermedia, 251

- - tuberalis, 251

Adenocarcinomas, 82

- próstata, 415

Adenomas

- hipofisários, 252

- pleomórfico benigno, 340

Adenosina

- cíclica monofosfato

- - canais iônicos, 14

- - células adiposas, 94

- difosfato (ADP), 15

- - agregação plaquetária, 192

- trifosfato (ATP)

- - adrenais, 262

- - mitocôndrio, 30

- - músculos, 133, 135, 136

- - proteínas carregadoras, 15

- - sintase, 31

- - transformação em cAMP, 16

Adesão plaquetária, 191

Adipócitos, 33, 90, 93

- armazenamento e liberação de gordura, 94

Adrenais, 258-262

- artérias, 258

- célula fonte, 253

- córtex, 258

- - histofisiologia, 260

- - - andrógenos fracos, 261

- - - glicocorticóides, 260

- - - mineralocorticóides, 260

- - zona

- - - fasciculada, 259

- - - glomerulosa, 258

- - - reticulada, 260

- desenho esquemático, 259

- função, 253

- hormônio regulador, 253

- irrigação sanguínea, 258

- medula, 258, 261

- - células cromafins, 261

- - histofisiologia, 262

- - micrografia óptica, 260-262

Adrenalina, 94

- adrenais, 258, 261

- célula fonte, 253

- função, 253

- hormônio regulador, 253

Adrenocorticosteróides, 236

Adventícia, túnica dos vasos, 206

- artérias, 207-209

- arteríolas, 210

- esôfago, 314

- traquéia, 289

- útero, 391

Agrecano, 59

- agregados de, 91

- cartilagem, 108

- ossos, 111

Agregação plaquetária, 191

Água

- citoplasma, 9

- estômago, 324

- plasma, 180

AIDS, 232

Albumina, 180

Albuminúria, 363

Alça de Henle

- ramos finos, 365

- - tipos celulares, 366

- sistema multiplicador de contracorrente, 371

Aldosterona, 253, 258, 260, 367

Alvéolos

- dentes, 300, 306

- glândulas mamárias, 398

- pulmão, 292

Amamentação, 400

Ameloblastos, 300, 304

Amilase salivar, 299, 340

Aminas biogênicas, 164

Aminoácidos, 164

Aminoacil tRNAs, 19

Aminoaçúcar, 57

AMP cíclico, 17

- elementos de resposta, 17

- fosfodiesterases de, 17

Anabolizantes, efeito dos hormônios, 261

Anáfase, 52, 55, 406

Anafilática, reação, 96

- substância de reação lenta, 188

Anastomoses arteriovenosas, 214, 215

Andrógenos, 253, 260, 385

Androstenediona, 253, 260, 382

Anéis, complexo do poro nuclear, 42

- citoplasmático, 42

- do meio, 42

- nucleoplasmático, 42

Anemia

- falciforme, 183

- ferropriva, 200

- perniciosas, 317

Anencefalia, 150

Anergia clonal, 224

Aneuploidia, 45

Aneurisma, 210

Anfipática, molécula, 12

Angina, 220

Angiotensina, 211, 259, 367

Angiotensinogênio, 211, 373

Anidrase carbônica

- estômago, 324

- hemácias, 182

- pâncreas, 342

- troca gasosa, 296

Anodo, 7

Anticódon, 19

Anticorpos, 223

Antidiurético (ADH), 373

Antígenos, 224

- complexo principal de histocompatibilidade, 189

- leucocitário humano classe II, 189

- prostático específico (PAS), 415

- timo-independentes, 226

Ânus, 335

Aorta, 207

Aparelho

- de Golgi, 21

- - cisternas, 21

- - compartimento intermediário do Golgi/retículo endoplasmático, 22

- - concepção alternativa, 25

- - diagrama esquemático, 22, 24

- - micrografia eletrônica, 22

- - pilhas do Golgi, 21, 22

- - rede *trans*, 24

- - - do Golgi, 22

- - retículo endoplasmático de transição, 22

- - superfície da rede *cis*, 23

- - vesículas, 23

- - justaglomerular, 367

- - monitoração do filtrado, 373

- lacrimal, 431

- vestibular, 439

Apêndice, 333, 335

- histologia, 323

Apendicite, 336

Apócrino, 398

Apoptose (morte celular programada), 56

- granzimas, 229

- hematopoese, 197

- APUD, células, 88, 318

Aquaporinas, 74

Aracnóide, 173

Arco reflexo simples, 141

Área

- cribrosa, 357

- de Kiesselbach, 284

Área cerebral, 263

Aréola, mama, 399

Arlil-sulfatase, 96

- ação, 98

- fonte, 98

- tipo de mediador, 98

Aromatase, 382

Artérias, 205, 207-212

- adrenais, 258

- baço, 239

- brônquicas, 298

- crescimento, 211

- diagrama, 206

- elásticas, 207, 208

- - adventícia, túnica, 207, 208

- - corpúsculos de Weibel-Palade, 208

- - fator de von Willebrand, 208

- - íntima, túnica, 207, 208

- - média, túnica, 207, 208

- - membranas fenestradas, 208

- - micrografia óptica, 208

- - envelhecimento, eleitos, 211

- - estruturas sensitivas, 210

- - hepática, 345

- - hipofisárias, 246

- - musculares, 207, 208

- - adventícia, túnica, 207, 209

- - íntima, túnica, 207, 208

- - média, túnica, 207, 209

- - micrografia óptica, 209

- - pênis, 417

- - renal, 369

- - testicular, 401

Arteriola(s), 209

- adventícia, túnica, 207, 210

- glomerulares, 361, 369

- íntima, túnica, 207, 209

- média, túnica, 207, 210

- micrografia óptica, 209

Arteriosclerose, 212

Articulações, 126

Árvore brônquica, 289

Asma, 98, 291

Aspirina, 325

Aster, raios, 51

Astrocitomas malignos, 156

Astrócitos, 157

- fibrosos, 157

- - protoplasmáticos, 157

Aterosclerose, 212

- - vasos coronários, 220

- - Ativação plaquetária, 192

- - Atividade peristáltica, 311

- - Ativina, 382, 384, 386

- - fonte, 388

- - função, 388

- - ATP (v. Adenosina trifosfato)

- - ATPase Na⁺-K⁺, 15

- - Átrio(s), 218

- - - alveolar, 292

- - Atriopeptina, 219

- - Auto-enxertos, 124

- - Auto-radiografia, 6, 7

- - Autócrina, sinalização, 83

- - Autofagossomos, 29

- - Autossomos, 44

Axolema, 154

- Axonal, reação, 176

- Axonema, 76

- - do flagelo, 407

- Axônios, 154

- - amielínicos, 154

- - - potencial de ação, 161

- - - bainha de mielina, 154

- - - mielínicos, 136, 154

- - - segmento inicial, 154

- - - terminações, 150

- - - transporte, 154, 155

- - - zona de disparo do pico, 154

- - Axoplasma, 154

- - Azul de toluidina, 2

- - Azures, 180

- - Azurófilos, 184

B

Baço, 223, 239

- - artérias, 239

- - - bainha linfática periarterial, 239

- - - capilares arteriais, 239

- - - cordões esplênicos, 241

- - - hematopoese, 242

- - - hilo, 239

- - - histofisiologia, 241

- - - polpa

- - - - branca, 239

- - - - vermelha, 241

- - - - seios esplênicos, 241

- - - - vascularização, 239

- - - - veias, 239

- - - - zona marginal, 240

- - - Bactérias fagocitadas por macrófagos, 232

Bainha

- - - epitelial radicular de Hertwig (BERH), 305

- - - linfática periarterial (PALS), 239

- - - BAL, tecido linfático associado aos brônquios, 243, 244

Barreira

- - - filtração, 361

- - - hemato-LCR, 175

- - - hemato-túnica, 235

- - - hematoaérea, 295, 296

- - - hematoencefálica, 157, 174

Basófilos, 188

- - características, 185

- - formação, 197

- - funções, 188

- - grânulos, 188

- - histologia, 2

- - - tecido conjuntivo, 90, 101

- - - Bastonetes, retina, 427

- - - Beta oxidação, 29

- - - Bexiga, 375

- - - BFU-E, unidades formadoras de surtos-eritrócito, 199

- - - Bicamada lipídica, membrana celular, 11

Bigorna, 43

- - Bile, 242, 344, 350

- - - produção, 351

- - - Bilirrubina, 242, 352

- - - conjugada, 352

- - - Blastocisto, 395

- - - Bócio simples, 256

- - - Bolo alimentar, 299

Bolsa

- - - de Fabrício, 226

- - - de Rathke, 246

- - - Bomba Na⁺-K⁺, 15, 160

Botão

- - de passagem, sinapses, 163

- - perioste, 120

- - terminal, sinapses, 163

Botulismo, 139

- Bouin, líquido de, 1

- Bradicininas, 96

- - ação, 98

- - capilares, 215

- - fonte, 98

- - glândula salivar, 339

- - resposta inflamatória, 97

- - tipo de mediador, 98

- - Bronquíolos, 290, 291

- - respiratórios, 292

- - terminais, 291

- - Brônquios, 289

- - - intrapulmonares, 289

- - - primários, 289

Bulbo(s)

- - pêlo, 276

- - terminais

- - - Krause, 271

- - - neurônios, 150

C

Cabeça

- - espermatozoide, 408

- - hidrófila, 12

- - movimentos, 439

- - polar, membrana celular, 11

- - Caderinas, 78, 79

- - CAF-1, fator 1 de montagem da cromatina, 44

- - Calcificação, ossos, 122

- - Cálcio, ossos, 124

- - Calcitonina, 124, 252, 255

- - célula fonte, 253

- - função, 253

- - hormônio regulador, 253

- - Cálculos biliares, 355

- - Cálice(s)

- - renal, 357

- - rim, 374

- - Calicreína, 339

- - Calmodulina, 18, 74, 146

- - Calota craniana, 116

Camada

- - derme, 271

- - Henle, 276

- - Huxley, 276

- - leucocitária, 179

- - Malpighi, 267

- - CAMP (v. AMP cíclico)

Canal(ais)

- - - alimentar, 311-336

- - - camadas histológicas, 311

- - - esôfago, 313

- - - estômago, 314-325

- - - histologia, 321-323

- - - inervação do trato digestivo, 312

- - - intestino

- - - - delgado, 325-333

- - - - grosso, 333

- - - anal, 335

- - - histologia, 323

- - - Havers, 116

- - - Hering, 349

- Capa de hidratação, ossos, 110
- Capilares, 205, 207, 212
 - baço, 239
 - contínuos, 214
 - estrutura geral, 212
 - fenestrados, 214
 - histofisiologia, 215
 - linfáticos, 220, 221
 - regulação do fluxo sanguíneo, 214
 - sinusóides, 214
- Cápsula
 - Bowman, 359
 - - folheto
 - - - parietal, 361
 - - - visceral, 361
 - cristalino, 425
 - pericelular, 108
 - Tenon, 423
- Carbamil-hemoglobina, 182
- Carbamino-hemoglobina, 182
- Carboidratos, metabolismo, 353
- Carboxipeptidases, 96
- Carcinomas, 82, 221
 - cervical, 392
 - *in situ*, 392
 - pele, 272
- Cardiodilatina, 219
- Cardiolipina, 31
- Cardionatrina, 219
- Cárie, 300
- Cariocinese, 51, 406
- Carioplasma, 9
- Cariotipagem, 45
- Cariótipo humano, 46
- Cartilagem, 105-109
 - condrócitos, 105
 - crescimento, 106
 - elástica, 105, 108
 - - diagrama, 106
 - - elementos característicos, 107
 - - localização, 107
 - - micrografia óptica, 109
 - - pericôndrio, 107
 - - fibrocartilagem, 109
 - - diagrama, 106
 - - micrografia óptica, 109
 - - hialina, 105
 - - células, 106
 - - centros formadores, 105
 - - crescimento, 105
 - - degeneração, 108
 - - diagrama, 106
 - - elementos característicos, 107
 - - histofisiologia, 108
 - - histogênese, 105
 - - hormônios, efeitos, 108
 - - localização, 107
 - - matriz, 107
 - - micrografia óptica, 107
 - - pericôndrio, 107
 - - vitaminas, efeitos, 108
 - - lacunas, 105
 - - matriz extracelular, 105
- Caspases, 56
- Catabólicos, efeitos dos hormônios, 261
- Catalase, 29
- neutrófilos, 186
- Catarata, 425
- Catecolaminas, 253, 261, 262
- Catodo, 7
- Cauda
 - espermatozoide, 408
 - hidrófoba, 12
- Cavidade
 - nasal, 281-286
 - - aspecto posterior, 281
 - - cóanas, 281
 - - histofisiologia, 285
 - - narinas, 281
 - - região olfativa, 284
 - - vestibulo, 281
 - oral, 299-309
 - - dentes, 300-307
 - - desenho esquemático, 300
 - - lábios, 299
 - - língua, 307
 - - vítrea, 425
- Cavilha interpapilar, 272
- Caxumba, 340
- Célula(s), 9
 - acidófilas, 248
 - acinosa(s), 341
 - - da glândula uretral, 11
 - alvo, 16
 - apoptose, 56, 197
 - apresentadoras de antígenos (APCs), 223, 229
 - APUD, 88, 318
 - B, 189, 190, 226
 - basófilas, 248, 250
 - Böttcher, 437
 - caliciformes, 10
 - capsulares, 170
 - cartilagem, 106
 - centroacinosas, 341
 - ciclo, 49-55
 - claras, pele, 273
 - Claudius, 437
 - condrogênicas, 106
 - corpo carotídeo, 211
 - corticotróficas, 250
 - crista neural, 149
 - cromafins, 261
 - cromófilas, 248
 - cromóforas, 251
 - da insuficiência cardíaca, 295
 - da memória, 190, 224
 - da poeira (macrófagos alveolares), 295
 - de Clara, 291
 - de Ito, 348
 - de poeira, 99
 - definição, 9
 - diplóides, 45
 - efectoras, 190, 224
 - epêndima, 172
 - ependimárias, 158
 - epitelióides, 99
 - eritropoética, 200, 201
 - escuras, pele, 273
 - espermatozóides, 404
 - estômago, 315-320
 - - DNES, 316, 318, 319
 - - mucosas do colo, 316
 - - muscular
 - - - da mucosa, 320
 - - - externa, 320
 - - parietais, 317
 - - regeneradoras, 316
 - - zimogênicas, 318
 - - executoras, 190
 - - foliculares, 254
 - - folículoestreladas, 251
 - fotomicrografia óptica, 9
 - G, 344
 - gigante de corpo estranho, 99, 189
 - glândula salivar, 337
 - gonadotróficas, 250
 - granuloso-luteínicas, 385
 - haplóides, 45
 - hematopoese, 196
 - ideal, 10
 - intersticiais (de Leydig), 401, 409
 - intestino
 - - absorptivas superficiais, 326
 - - caliciformes, 327
 - - DNES, 327
 - - M (microdobras), 327
 - - Pameth, 328
 - - regeneradoras, 328
 - justaglomerulares (JG), 367
 - Kupffer, 99, 348, 353
 - Langerhans, 343
 - - esôfago, 313
 - - tecido conjuntivo, 99
 - - tegumento, 269
 - linfóides, 231
 - M, 244
 - mamotróficas, 249
 - Martinotti, 175
 - Merkel, 269, 420
 - - micrografia eletrônica, 270
 - mesangiais, 361
 - mesenquimatosas, 106
 - microgliais, 158
 - mioepiteliais, 85, 147, 273
 - musculares cardíacas, 141
 - natural killer, 190, 223, 229
 - - interação com macrófagos, 230
 - - neurógia, 149
 - neuronal, 153
 - núcleo, 41-56
 - olfativas, 284
 - ossos, 111
 - - osteoblastos, 110, 111
 - - osteócitos, 112
 - - osteoclastos, 113
 - - osteoprogenitoras, 110, 111, 117, 121
 - parafoliculares, 255
 - paratireóides, 253, 256, 257
 - PP, 344
 - progenitora granulócito-macrófago, 113
 - Purkinje, 9, 176
 - reticulares epiteliais, 233
 - sangue, 179-181
 - satélites, 171
 - Schwann, 158
 - Sertoli, 403
 - sinalizadoras, 15
 - sistema
 - - nervoso, 150-160
 - - - neurógia, 156-160
 - - - neurônios, 150-156
 - - neuroendócrino difuso, 319
 - - imunológicos, 226
 - - somatotróficas, 249
 - - T, 190, 226
 - - auxiliares
 - - - morte de bactérias, 232
 - - - morte de células transformadas por vírus, 231
 - - resposta imunológica humoral, 231
 - - receptor, 224
 - - teca-luteínicas, 385
 - - tecido conjuntivo, 90-101
 - - adiposas, 93
 - - armazenamento e liberação de gorduras, 94
 - - fibroblastos, 92
 - - leucócitos, 100
 - - macrófagos, 98
 - - mastócitos, 94-98
 - - miofibroblastos, 92
 - - pericitos, 93
 - - plasmócitos, 99
 - - timo, 234
 - - tireotróficas, 250
 - - trabeculares da aracnóide, 173
 - - traquéia, 288, 289
 - - tronco, 190
 - - hematopoéticas
 - - - multipotentes, 195
 - - - pluripotentes, 195
- Cimento, dentes, 301, 305
- Cementoblastos, 301, 305
- Cementócitos, 301
- Centríolos, 39
- diagrama dos elementos, 35
- neurônios, 152
- Centro(s)
 - de ossificação, 117, 120
 - formadores de cartilagem, 105
 - organizador de microtúbulos (MTOC), 23, 38, 51
- Centroblastos, 237
- Centrômero, 51
- Centrossomo, 39, 51
- Cera, ouvido, 274
- Cerume, 274, 432
- Cérvix, 391
- Cesta de clatrina, 25
- Cetose, 352
- CFU-E, unidades formadoras de colônia-eritrócito, 199
- CFU-Ly, unidades formadoras de colônia-linfócito, 195, 204
- CFU-S, unidade formadora de colônias-baço, 195, 196
- Choque anafilático, 189
- Cicatriz glial, 178
- Ciclina(s), 50
- quinase-dependentes, 50
- Ciclo
 - celular, 49
 - - anáfase, 52, 55
 - - citocinese, 52, 53
 - - interfase, 50
 - - meiose, 53-55
 - - metáfase, 52, 54
 - - mitose, 51
 - - prófase, 51, 52, 54
 - - prometáfase, 52
 - - telófase, 52, 53, 55
 - - epitélio seminífero, 408-411
 - - células intersticiais de Leydig, 409

- histofisiologia do testículo, 410
- menstrual, 392
- Cílios, 75
- olhos, 431
- Cisterna(s), 18
- do quilo, 221
- hipólemas, 152
- perinuclear, 41
- Citocinas, 83, 96, 223
- funções, 230
- Citocinese, 51-53
- Citocinese modificada, 406
- Citoesqueleto, 9, 34
- citoplasma, 34-39
- neuronal, 153
- Citofosfo, 266
- Citoplasma, 9-39
- aparelho de Golgi, 21
- centríolos, 39
- citoesqueleto, 34
- endocitose, 26
- endossomos, 26
- inclusões, 33
- lisossomos, 26, 28
- maquinário celular de síntese e de empacotamento de proteínas, 18
- membrana celular, 11
- mitocôndrios, 30
- moléculas sinalizadoras, 16
- neurônios, 151
- organelas, 11
- peroxissomos, 29
- polirribossomos, 19
- proteossomos, 30
- proteínas
- - carregadoras (*carrier*), 15
- - formadoras de canal, 13
- receptores da superfície celular, 16
- retículo endoplasmático, 18, 19
- ribossomos, 18
- síntese protéica, 19-21
- Citoqueratina, 267
- Citoquímica, 4, 8
- Citossol, 9
- síntese de proteínas, 19
- diagrama esquemático, 20
- Cito toxicidade celular anticorpo-dependente, 229
- Citotrofoblastos, 395
- Clatrina, 23
- capa, 25, 26, 36
- Claudinas, 78
- Clitória, 398
- Clone de linfócitos, 224
- Cloreto, bomba, 372
- Coagulação sanguínea, 179
- proteínas, 180
- Coágulo, formação, 192, 193
- Cóanas, 281
- Coatmer, 23, 25
- Cóclea, 433, 439
- Códon, 46
- AUG, 19, 47
- de partida, 47
- de terminação, 47
- UAA, 47
- UAG, 47
- UGA, 47
- Colagenase, 114
- Colágenos, fibras, 60, 91
- capilares, 216
- dentes, 301
- derme, 271
- micrografia eletrônica de varredura de feixes de fibras, 61
- ossos, 111
- síntese, 63
- tipos, 62
- Colangíolos, 349
- Colar ósseo, 120
- Colchicina, 53
- Colecistocina, 341, 342, 355
- Colelitíase, 355
- Cólera, toxina, 331
- Colesterol
- adrenais, 258
- cálculos, 355
- desmolase, 410
- esterases, 410
- membrana celular, 12
- Colina acetiltransferase, 139
- Colóide, 252
- Cólon, 333
- histofisiologia, 334
- histologia, 322, 333
- ténias, 334
- Coloração, histologia, 2
- Colostro, 398, 399
- Colunas anais, 335
- Coma hepático, 353
- Compartimento endossômico, 27
- Complemento, fagocitose, 26
- Complexo
- cartilagem calcificada/osso calcificado, 120
- do poro nuclear, 42
- Golgi, 152
- Concreções prostáticas, 415
- Condensador, microscópio, 3
- Condrioblasto
- cartilagem, 106
- tecido conjuntivo, 90
- Condriócitos
- cartilagem, 106
- tecido conjuntivo, 90
- Condritina, 91
- Condritino-sulfato, 58, 94, 96
- ação, 98
- fonte, 98
- tipo de mediador, 98
- Condronectina, 60
- cartilagem, 108
- Condução
- fibras mielínicas, 167
- saltatória, nervos, 167
- Cones, retina, 429
- Conexinas, 80
- Conexonas, 80
- Conjuntiva, 422, 430
- bulbar, 430
- palpebral, 430
- Conjuntivite, 431
- Contração
- intestino delgado, 331
- muscular, 135, 146
- fontes de energia, 136
- peristálticas, 413
- Contracorrente, sistema multiplicador, 371
- Coração, 205, 218 (*vt. Sistema cardiovascular, Músculo cardíaco*)
- endocárdio, 219
- epicárdio, 220
- esqueleto, 220
- miocárdio, 219
- parede, camadas, 218
- Corantes histológicos, 2
- Romanovsky, 184
- Corda vocal, 287
- Cordão(ões)
- espermático, 401
- esplênicos, 241
- Coréia, 164
- Córion, placenta, 395, 396
- Córnea, 423
- Coroa, dente, 300
- Coróide, 424
- Corona radiata, 384
- Corpo(s)
- arenosos, 263
- carotídeo, 211
- cetônicos, 352
- ciliar, olho, 424
- de Hering, 251
- eréteis, 398
- hemorrágico, 385
- lúteo, 385
- da gravidez, 385, 387
- da menstruação, 385, 387
- pênis, 416
- pineal, 262
- vítreo, 425
- Corpus albicans, 386
- Corpúsculos
- Barr, 44, 184
- gustativos, 309
- Krause, 421
- Meissner, 271, 420
- Nissl, 151
- Pacini, 271, 421
- renais, 357
- filtração, 371
- renal, 359-363
- Ruffini, 271
- tímicos (de Hassall), 235
- Weibel-Palade, 208
- Corte(s)
- histológicos, interpretação, 4
- ossos, para estudo, 110
- Córtex
- adrenal, 253, 258
- - histofisiologia, 260
- - andrógenos fracos, 261
- - glicocorticóides, 260
- - mineralocorticóides, 260
- zona
- - fasciculada, 259
- - glomerulosa, 258
- - reticulada, 260
- cerebelar, 172, 176
- cerebral, 172, 175
- linfonodos, 237
- ovário, 379-386
- corpo lúteo, 385
- - corpus albicans, 386
- fenótipo sexual, desenvolvimento, 380
- folículos, 381-384
- ovulação, 384
- puberdade, início, 380
- pêlos, 277
- timo, 233
- Corticosterona, 253, 260
- Corticotrofina, 249
- Cortisol, 253, 258, 260
- Costicosteróides, 258
- CREB, proteína ligante de CRE, 17
- CREs, elementos de resposta do cAMP, 17
- Crescimento
- cartilagem
- - intersticial, 106
- - por aposição, 106
- osso, 121
- Cretinismo, 256
- Crioformatura, 8
- membrana celular, 13
- Criptas de Lieberkühn, 326, 327, 333
- Crise peristáltica, 331
- Cristais, 34
- Charcot-Böttcher, 34
- hidroxiapatita, 110
- Reinke, 34, 409
- Cristalinas, 425
- Cristalino, 425
- cápsula, 425
- fibras, 425
- Cristalóides de Charcot-Böttcher, 403
- Cristas
- dérmicas, 265, 272
- epidérmicas, 265
- neural, 303
- Cromagraninas, 262
- Cromátides irmãs, 51
- Cromatina, 41, 43
- empacotamento, 45
- sexual, 44
- Cromatólise, 178
- Cromófilas, 248
- Cromossomos sexuais, 43, 44, 184
- CURL, compartimento para o desacoplamento do receptor do ligante, 27
- Cutícula
- esmalte dos dentes, 301
- pêlos, 277
- unhas, 279

D

- D-aminoácido oxidase, 29
- Decídua, placenta, 395
- Deficiência de adesão leucocitária, 68
- Degeneração
- transneuronal, 178
- walleriana, 177
- Deleção clonal, 224
- Dendritos, 150, 153
- espinhas, 154
- Dente(s), 300-307
- acessionais, 304
- alvéolo, 300, 306
- cárie, 300

- cimento, 301
- coroa, 300
- dentina, 301
- desenho esquemático, 301
- esmalte, 300
- gengiva, 306
- leite (decíduos), 300, 304
- ligamento periodontal, 300, 305
- odontogênese (estágio), 303
- - broto, 303
- - capuz, 303
- - sino, 304
- palato, 306
- polpa, 300, 302
- raiz, 300, 305
- sucessores, 300, 304
- Denticulos, 302
- Dentina, 301
- sensibilidade, 301
- Dermatan sulfato, 271
- Dermatoglifos, 265
- Derme, 265, 271
- camada
- - papilar, 271
- - reticular, 271
- características histológicas, 267
- interface epiderme-derme, 272
- Descolamento da retina, 427
- Desidratação, histologia, 1
- Desidroepiandrosterona, 253, 260, 261
- Desmína, 130
- Desmogleína, 80
- Desmoplaquinas, 80
- Desmosina
- ligações transversais, 65
- resíduos de, 91
- Desmossomos, 80
- Desoxicorticosterona, 253, 258
- Desvio do cloreto, 296
- Detumescência, 418
- Diabetes
- insipidus, 252
- melito, 344
- - características clínicas, 345
- - composição hereditária, 345
- - ilhotas de Langerhans, 345
- - peso do paciente, 345
- - sintomas, 345
- Diacylglicerol, 17
- Diacinese, 54
- Diade, 430
- Diafanização, histologia, 1
- Diáfise, 115
- Diafragma da sela, 246
- Diapedese, 184, 215, 238
- Diarréia, 334
- Diartroses, 126
- Diástole, 211
- Difusão facilitada, 13
- Digestão, 331
- Digestivo, sistema
- canal alimentar, 311-336
- - camadas histológicas, 311
- - esôfago, 313
- - estômago, 314-325
- - inervação do trato digestivo, 312
- - intestino
- - - delgado, 325-333
- - - grosso, 333-336
- cavidade oral, 299-309
- - dentes, 300-307
- - lábios, 299
- - língua, 307
- - glândulas, 337-355
- - - fígado, 344-355
- - - pâncreas, 340-344
- - - salivar, 87, 299, 308, 337-340
- Diidrotosterona, 415
- Diiodo tirosina, 255
- Dinamina, 26
- Dineína, 39, 76, 155
- Dipalmitoil fosfatidilcolina, 294
- Dipeptidases, 332
- Diplóides, células, 45
- Diplóteno, 54
- Disco(s)
- intercalares, 142
- Merkel, 420
- óptico, 426
- rompido, 108
- Discriminação tátil, 420
- Dissacaridasas, 332
- Distrofina, 68, 130
- Distroglucanos, 68
- DNA (v. Ácido desoxirribonucléico)
- DNES, células, 318
- Doença(s)
- Addison, 261
- aórtica, 219
- auto-imune, 193, 224
- bicuspidé, 219
- Cushing, 261
- Gaucher, 30
- Graves, 224, 256
- Hirschsprung, 150
- Hunter, 30
- Huntington, 164
- Hurler, 30
- isquêmica do coração, 220
- Neimann-Pick, 30
- Parkinson, 164
- Pompe, 30, 34
- rim policístico, 358
- Tay-Sachs, 29, 30
- valva cardíaca, 219
- von Gierke, 34
- von Willebrand, 208
- Dopamina
- ausência, 164
- função, 165
- Dor, fibras, dente, 302
- Drogas, desintoxicação, fígado, 353
- Duodeno, 329
- glândulas de Brunner, 329, 330
- histologia, 322
- papila de Vater, 330
- Dura-máter, 116, 172, 173
- camada de célula da borda, 173
- coluna vertebral, 173
- meníngea, 173
- periosteia, 173
- Duto(s)
- alveolar, 292
- Bellini, 357, 358, 368
- biliares interlobulares, 349
- coclear, 436
- endolinfático, 434
- extra-hepáticos, 355
- genitais masculinos, 411
- - características histológicas, 412
- - extratesticulares, 412-414
- - deferente (vas deferens), 413
- - - ejaculador, 414
- - - epidídimo, 413
- - funções, 412
- - intratesticulares, 411
- - - eferentes, 411
- - - rede testicular, 411
- - - túbulos retos, 411
- glândula(s)
- - salivares, 338
- - sudorípara, 274
- - hepáticos, 348, 349
- - linfáticos, 220, 221
- - nasolacrimal, 431
- - pâncreas, 342
- - semicirculares, 435
- - testículos, 401
- - utriculossacular, 434
- E
- Ectoderma, 265
- Ectomesênquima, 303
- Edema, 102, 215
- Elastina, 65, 91
- Eleidina, 269
- Êmbolo em sela, 93
- Embrioblastos, 395
- Embriogênese, 380
- Enamelinas, 300
- Encefalinas, 165, 262
- Endocárdio, 218, 219
- Endocitose, 26
- fagocitose, 26
- mediada
- - por clatrina, 164
- - por receptor, 26
- micrografia eletrônica, 27
- pinocitose, 26
- Endócrina, sinalização, 83
- Endócrino, sistema (v. Sistema endócrino)
- Endolinfá, 433
- Endométrio, 390
- Endometriose, 391
- Endomísio, 128
- Endomitose, 203
- Endoneuro, 166
- Endorfinas, função, 165
- Endossomos, 26
- iniciais, 26
- tardio, 27
- Endóstio, 110
- Endotelina, 192, 216
- corneano, 423
- Endotélio, 219
- Enfisema, 295
- Entente, 334
- Enteropatia induzida por glúten, 333
- Envoltório nuclear, 41
- membrana, 41
- poros, 41
- Enzima(s)
- conversora da angiotensina, 367, 373
- ubiquitina, 30
- Eosina, 2
- Eosinófilos, 187
- bastonete, 197
- características, 185
- formação, 197
- funções, 187
- grânulos, 187
- metamielócito, 197
- micrografia eletrônica, 188
- mielócito, 197
- tecido conjuntivo, 90, 100
- Epicárdio, 218, 220
- Epiderme, 265-271
- características histológicas, 267
- células
- - Langerhans, 269
- - Merkel, 269
- estrato
- - basal, 266
- - córneo, 269
- - espinhoso, 267
- - granuloso, 268
- - lúcido, 269
- melanócitos, 270
- queratinócitos, 266
- Epidídimo, 401, 413
- Epífises, 115
- Epilepsia, 150
- Epimísio, 128
- Epineuro, 165
- Episclera, 423
- Epitélio, 69-82
- canal anal, 335
- cílios, 75
- colunar
- - estratificado, 72
- - pseudoestratificado, 72
- - simples, 71
- corneano, 423, 430
- cubóide
- - estratificado, 72
- - simples, 71
- de transição, 72
- desmossomos, 80
- domínio
- - apical, 74
- - basolateral, 77
- - funções, 69
- - estômago, 314
- - germinativo, ovário, 379
- - hemidesmossomos, 81
- - intestino, 326
- - invaginações da membrana plasmática, 81
- - junções comunicantes, 80
- - laringe, 287
- - membranas, classificação, 69
- - mesotelial, ovário, 379
- - microvilosidades, 74
- - olfativo, 284
- - oral, 303
- - pavimentoso

- - - estratificado (não-queratinizado), 71
- - - estratificado (queratinizado), 72
- - - simples, 70
- pigmentar, retina, 426
- renovação, 82
- respiratório, 284, 287
- seminífero, ciclo, 408-411
- subcapsular, 425
- superfície celular, polaridade e especialização, 74
- zônulas
- - de adesão, 79
- - de oclusão, 77
- Epitélio, 9
- Epitopo, 30, 189, 224, 229
- Eponíquio, 279
- Equilíbrio, receptores, 419
- Ereção, pênis, 418
- ERGIC, compartimento intermediário do Golgi/retículo endoplasmático, 22
- Eritroblastos, 194
- basófilo, 197
- eletromicrografia, 200
- ortocromático, 197
- policromatófilo, 197
- pró-eritroblasto, 197
- Eritroblastose fetal, 184
- Eritrócitos, 179, 181, 194, 197
- Eritropoetina, 197, 199, 370
- Eritroqueratoderma variável, 81
- Escala
- timpânica, 436
- vestibular, 436
- Esclera, 423
- Esclerose múltipla, 160
- Escorbuto, 64, 126
- Esfíncter
- faringoesofágico, 314
- gastroesofágico, 314
- Oddi, 355
- Esfingolipidose, 30
- Esmalte, dentes, 300
- bastão, 300, 301
- cutícula, 301
- estrias de Retzius, 301
- nó, 304
- Esôfago, 313
- adventícia, 314
- hérnia de hiato, 314
- histofisiologia, 314
- histologia, 321
- mucosa, 313
- muscular externa, 314
- submucosa, 313
- Espaço
- Bowman, 363
- de Möll, 346
- epidural, 173
- perilinfático, 433
- periosteocítico, 113
- perissinusoidal (Disse), 348
- perivitelinico, 394
- subaracnóide, 173
- subdural, 173
- Espasmo carpopedal, 257
- Espectrina, 35
- Espemátides, 404
- transformação, 406
- Espematocitogênese, 404
- Espematócitos, 404
- divisão meiótica, 404
- - anáfase I, 406
- - crossing-over, 406
- - diacinese, 406
- - leptóteno, 405
- - metáfase I, 406
- - primeira, 405
- - segunda, 405
- - telófase I, 406
- - tétrades, 406
- - zigóteno, 406
- Espematogênese, 404
- estágios, 408
- Espematogônias, 404
- Espematozoides, 401, 404
- cabeça, 408
- cauda, 408
- estrutura, 408
- Espemiação, 408
- Espemio gênese (fases), 404, 406
- acromossomo, 407
- capuz, 407
- Golgi, 406
- maturação, 408
- Espículas, 114, 117
- Espinha bifida, 150
- Espiro, reflexo, 286
- Espingocitos, 259
- Espru, 333
- Estepédio, 433
- Esterases de colesterol, 410
- Esterocílios, 75
- Esterilidade masculina, 418
- Estigma, 385
- Estômago, 314-325
- cárdia, 314
- células, 314-320
- - DNES, 318, 319
- - mucosas do colo, 316
- - paritais, 317
- - zimogênicas, 318
- corpo, 314
- epitélio, 314
- esvaziamento do conteúdo gástrico, 324
- foveolas, 314
- fundo, 314
- glândula(s)
- - fúndica, 315
- - gástricas, 314
- - histofisiologia, 324
- - histologia, 314, 320
- - lâmina própria, 315
- - lipase gástrica, 314
- - mucosa fúndica, 314
- - pepsina, 314
- - piloro, 314
- - produção de HCl, 324
- - quimo, 314
- região
- - cárdica, 320
- - pilórica, 320
- - renina, 314
- - rugas, 314
- - submucosa, 320
- - úlceras, 325
- - valva pilórica, 314
- Estradiol, 245, 384
- Estrato, epiderme, 266-269
- Estrias de Retzius, 301
- Estrito, 433
- Estrógenos, 385
- fonte, 388
- função, 388
- glândulas mamárias, 398
- Estroma
- córnea, 423
- glândulas, 82
- ovário, 379, 382
- próstata, 414
- rim, 358
- Esvaziamento do conteúdo gástrico, 324
- Eucromatina, 43
- Exocitose, 24
- Exoftalmia, 256
- Éxons, 48
- Expiração, 297
- Exteroreceptores, 419
- F
- Fagócitos, 26
- Fagocitose, 26, 187
- Fagossomo, 26, 29
- neutrófilos, 186
- Fáscia
- adesão, 79
- superficial, 265
- Fator
- ativador de plaquetas (PAF), 96
- - ação, 98
- - fonte, 98
- - resposta inflamatória, 97
- - tipo de mediador, 98
- coagulação, 193
- de crescimento
- derivado das plaquetas, 212
- epiderme, 272
- hematopoéticos, 197
- - ação principal, 198
- - local de origem, 198
- esteoclastoestimulante, 112, 124
- estimuladores de colônias, 197
- gástrico intenso, 317
- necrose tumoral
- - matriz extracelular, 56
- - neutrófilos, 186
- - ossos, 124
- - tecido conjuntivo, 96
- necrose tumoral, 56, 96, 124
- osteoclasto estimulante, 257
- plaquetário, 193
- quimiotático
- - eosinófilos, 96
- - ação, 98
- - fonte, 98
- - - resposta inflamatória, 97
- - tipo de mediador, 98
- - neutrófilos, 96
- - ação, 98
- - - fonte, 98
- - - resposta inflamatória, 97
- - tipo de mediador, 98
- tímico humoral, 236
- von Willebrand
- - artérias, 208
- - plaquetas, 192
- Febre
- do feno, 98
- reumática, 219
- Feixes
- contráteis, 35
- His do coração, 218, 219
- Fenda(s)
- Schmidt-Lanterman, 159
- sináptica, 136, 162
- Fenestra
- cochleae, 433
- vestibuli, 433
- Fenótipo sexual, desenvolvimento, 380
- Fertilização, 393, 394
- Fezes gordurosas, 352
- Fibras, 60
- colágeno, 60-64, 91
- cristalino, 425
- de tensão, 36
- derme, 271
- dor de dente, 302
- elásticas, 64, 91
- matriz extracelular, tecido conjuntivo, 91
- musculares, 127
- - brancas, 127, 128
- - intermediárias, 127
- - microscopia óptica, 128
- - vermelhas, 127, 128
- nervosas, 155, 165-167
- parassimpáticas
- - pós-ganglionares, 170
- - pré-ganglionares, 170, 171
- pulmões, 298
- Purkinje, 218, 219
- Sharpey, 116, 302, 305
- simpáticas pré-ganglionares, 171
- traquéia, 289
- Fibrilas de ancoragem, 62
- Fibrilina, 65
- Fibroblastos, 60, 90, 92
- ativos, 92
- inativos, 92
- ligamento periodontal, 306
- rim, 369
- Fibrocartilagem, 105
- definição, 109
- diagrama, 106
- elementos característicos, 107
- localização, 107
- micrografia óptica, 109
- pericôndrio, 107
- Fibroma benigno, 156
- Fibronectina, 35, 60, 66, 91
- superfície celular, 60
- Fígado, 344-355
- artérias, 345
- arteríolas, 346
- bile, 344, 351
- cápsula de Glisson, 345
- cirrose, 351
- coma hepático, 353

- degradação de hormônios, 353
- desintoxicação de drogas e toxinas, 353
- dutos hepáticos, 348
- espaço perissinusoidal de Disse, 348
- espaço porta, 346
- estrutura geral, 345
- função imunológica, 353
- hepatócitos, 344, 345, 349, 350
- histofisiologia, 351
- icterícia, 352
- irrigação sanguínea, 345
- lipídios, metabolismo, 352
- lóbulos, 347
- metabolismo dos carboidratos e proteínas, 353
- placas de hepatócitos, 347
- porta *hepatis*, 345
- regeneração, 353
- sinusóides hepáticos, 347
- veias, 345
- vesícula biliar, 354
- vitaminas, armazenamento, 353
- Figuras mitóticas, 267
- Filagrina, 37, 272
- Filamentos intermediários, 36
- tipos, 37
- Filtração
- corpúsculo renal, 371
- glomérulo, 362
- Fimbrina, 35
- Fissura palpebral, 431
- Fitas sinápticas, 263, 430
- Fixação, histologia, 1
- Flagelos, 77
- Flatos, 334
- Fluido
- extracelular, plasma, 180
- lacrimal, 422, 431
- tecidual, 1, 58
- Folheto
- membrana celular, 11
- visceral da cápsula de Bowman, 361
- diafragma da fenda, 362
- podocalixina, 362
- podócitos, 361
- processo de filtração, 362
- prolongamentos, 361
- Folículo(s)
- ovarianos, 379, 381
- desenvolvimento, 383
- Graaf (maduros), 384
- primários, 382
- primordiais, 381
- secundário, 382
- pilosos, 252, 271, 276
- Foliosatina, 384
- Fome descontrolada (polifagia), 344
- Forame cego, 307
- Formação óssea
- endocondral, 105, 119
- acontecimentos, 119
- intramembranosa, 105, 117
- Formol, 1
- Fosfatase(s)
- alcalina, ossos, 112
- de serina/treonina fosfoproteínas, 17
- Fosfatidilglicerol, 294
- Fosfatidilinositol, 246
- Fosfocreatina quinase, 136
- Fosfodiesterases de cAMP, 17
- Fosfolipase
- A₂, ativação, 96
- C, 17
- Fosfolipídios, membrana celular, 11, 17
- Fosforilação oxidativa, 30, 32
- Fossetas gástricas, 314
- Fovéolas, 314
- Freeze etching*, 8
- FSH, 249
- Fuso(s)
- mitótico
- aparelho, 51
- microtúbulos, 52
- musculares, 139, 421
- neuroendócrinos, 141
- G
- GABA, células produtoras, 164
- função, 165
- GALT, tecido linfático associado ao intestino, 243
- Gânglios, 170
- aorta abdominal, 171
- autônomos, 171
- cadeia simpática, 171
- linfáticos, 223, 236
- parassimpáticos, 170
- raiz dorsal, 170, 172
- sensitivos, 170
- micrografia óptica, 151
- terminais, 171
- Gangliosidose, 30
- Gap, ciclo celular, 50, 51
- Gas(es)
- neuromoduladores, 164
- troca entre os tecidos e os pulmões, 296
- Gastrina, 324, 344
- Gelatinase, 114
- Geléia de Wharton, 101
- Gelsolina, 35
- Genes, 46
- sequência homeo, 195
- Gengiva, 306
- Genitália feminina, 397
- Genoma, 44
- Germe dentário, 304
- Giemsa, corante, 2
- Gigantismo hipofisário, 124
- Glande
- clitoridiana, 398
- pênis, 416
- Glândula(s), 82-88
- anais, 335
- apócrinas, 84
- areolares (Montgomery), 399
- Bartholin, 398
- Bowman, 285
- Brunner (duodenais), 329
- bulbouretrais (de Cowper), 401
- cardíacas esofágicas, 313
- ceruminosas, canal auditivo, 274, 432
- endócrinas, 83, 86
- sistema neuroendócrino difuso, 86
- esofágicas, 313
- estroma, 82
- exócrinas, 83
- multicelulares, 85, 86
- unicelulares, 84
- fúndicas, 315
- gástricas, 314
- genitais masculinas acessórias, 414
- bulbouretrais, 415
- histofisiologia, 416
- próstata, 414
- vesículas seminais, 414
- holócrinas, 84
- lacrimal, 422, 431
- Littre, 376, 377
- mamárias, 398 (*v.tb.* Mama)
- em repouso, 398
- lactantes, 398
- secreções, 399
- Meibomian, 431
- merócrinas, 83
- mistas, 83
- Moll, pálpebras, 274, 431
- mucosas, 83
- parênquima, 82
- pele, 273
- perianais, 335
- próstata, 414
- salivar, 87, 299, 308, 337-340
- adenoma pleomórfico benigno, 340
- células, 337
- histofisiologia, 338
- parótida, 339
- porção
- - - dutal, 338
- - - secretora, 337
- - - ptialina, 340
- - - salivon, 338
- - - secreção salivar, inervação, 339
- - - sublingual, 340
- - - submandibular, 340
- - - tubuloalveolares, 337
- sebáceas, 271, 275
- serosas, 83
- sistema digestivo, 337-355
- sudoríparas, 271
- - apócrinas, 274
- - écrinas, 273
- Zeis, 431
- Glaucoma, 424
- Glicerol
- gordura, 94
- membrana celular, 12
- Glicina, 91
- função, 165
- Glicocálix, 13, 75
- Glicocorticóides, 103, 260
- célula fonte, 253
- função, 253
- glândulas mamárias, 398
- hormônio regulador, 253
- Glicogênio, 33
- distúrbios do armazenamento, 33, 34
- Glicogenólise, 353
- Glicogenose, 30
- Glicolipídios, membrana celular, 12
- Glicólise, 136
- Gliconeogênese, 343, 353
- Glicoproteínas, 16, 60
- de adesão, 89, 91
- Glicoproteíose, 30
- Glicosaminoglicanos (GAGs), 57
- cartilagem, 105
- tecido conjuntivo, 89
- tipos, 58
- Glicose, proteínas carregadoras, 15
- Glicuronídeo de bilirrubina, 352
- Glicuroniltransferase, 352
- Glisson, cápsula, 345
- Globo ocular, 422
- Globulinas, 180
- Glóbulos sanguíneos
- brancos, 179, 184
- - - agranulócitos, 184
- - - granulócitos, 184
- - - vermelhos, 179, 181
- - - fotomicrografia, 199
- - - micrografia eletrônica, 182
- Glomerulonefrite, 182
- Glomérulos, 286, 359, 361
- Glomos, 215
- Glucagon, 343
- Glutaraldeído, 7
- Glutathione-peroxidase, neutrófilos, 186
- Glúten, espru, 333
- Gonadotrofina, 385
- coriônica humana, 385
- Gordura, 103
- armazenamento e liberação pelo adipócito, 94
- células armazenadoras, 348
- formação, 104
- obesidade, 104
- parda, 104
- unilocular, 103
- Grandes lábios, vulva, 397
- Grandes veias, 218
- Granulocitopoese, 201
- Granulócitos, formação, 197
- Granulômero, 190, 191
- Grânulos
- azurófilos, 188
- basófilos, 188
- Birbeck, 269
- de secreção, 82
- eosinófilos, 187
- intercrômática, 48
- melanina, sistema nervoso, 153
- neutrófilos, 184
- - - azurófilos, 186
- - - específicos, 186
- - - terciários, 186
- pericromatina, 48
- plaquetas, 190
- querato-hialina, 268
- zimogênio, 341
- Granzimas, 229
- Gravidez, 395
- corpo lúteo, 385
- Grupos sanguíneos, 184
- GTPases, 17
- Guanosina
- cíclica monofosfato, 14, 246
- difosfato, 17
- trifosfato, 17

H

Haplóides, células, 45
 Haustros do cólon, 334
 HCl (v. Ácido clorídrico)
Helicobacter pylori, 325
 Helicotrema, 436
 Hemácias, 90, 179, 181
 - anidrase carbônica, 182
 - deslocamento do cloreto, 182
 - formação, 197
 - membrana celular, 183
 Hematócrito, 179
 Hematopoese (medula óssea), 193-204
 - baço, 242
 - células, 196
 - eritropoese, 199
 - granulocitopoese, 201
 - monocitopoese, 203
 - plaquetas, 203
 - pós-natal, 195
 - pré-natal, 194
 - regulação, 197
 Hematoxilina, 2
 Heme, 182, 296
 Hemidesmossomos, 81
 Hemocitopoese (v. Hematopoese)
 Hemofilia, 93
 Hemoglobina, 33, 182
 - fetal (HbF), 182
 Hemorragia pulpar, 303
 Hemorróidas, 218, 335
 Heparansulfato, 58, 66
 Heparina, 58, 94, 96
 - ação, 98
 - fonte, 98
 - tipo de mediador, 98
 Hepatócitos, 33, 344, 349
 - domínios do plasmalema, 349
 - laterais, 349
 - sinusoidais, 350
 - organelas, 350
 Hérnia
 - disco, 109
 - do hiato, 314
 Heterocromatina, 43
 Heteroenxertos, 124
 Hialócitos, 426
 Hialômero, 190
 Hialuronidase, 59
 Hidrocefalia, 175
 Hidrocortisona, 260
 Hidrolases ácidas, 28
 Hidroxilisina, 91
 Hidroxiprolina, 91
 Hilo, 239, 297, 357
 - células, 386
 Hímen, 398
 Hiperadrenocorticismo, 261
 Hiperalérgico, 97
 Hiperparatireoidismo, 257
 Hipersensibilidade, reação, 96
 Hipertensão essencial crônica, 373
 Hipertireoidismo, 256
 Hipertrofia
 - cardíaca, 144
 - prostática benigna, 415
 Hipervitaminose
 - cartilagem hialina, 108
 - ossos, 125
 Hipoderme, 265, 271
 Hipófise, 246-252
 - adeno-hipófise, 246, 248-251
 - adenomas, 252
 - artérias, 246
 - bolsa de Rathke, 246
 - desenho esquemático, 247
 - diabetes insipidus, 252
 - diafragma da sela, 246
 - hormônios, 247, 249
 - irrigação sanguínea, 246
 - micrografia óptica, 250
 - neuro-hipófise, 246, 251
 - pars
 - - distalis, 248
 - - intermedia, 251
 - - tuberalis, 251
 - veias, 246

Hiponíquio, 279
 Hipoparatireoidismo, 257
 Hipotálamo, núcleos, 251
 Hipotireoidismo, 256
 Hipovitaminose, cartilagem hialina, 108
 Histamina, 96
 - ação, 98
 - capilares, 215
 - efeitos, 98
 - eosinófilos, 188
 - fonte, 98
 - resposta inflamatória, 97
 - tipo de mediador, 98
 Histologia, 1-8
 - cortes, interpretação, 4
 - microscopia
 - - eletrônica, 7
 - - óptica, 1-7
 Histona(s), 44
 - H1, 44
 Histoquímica, 4
 HIV (vírus da imunodeficiência humana), 232
 Homeostasia, 245
 Homoenxertos, 124
 Hormônio(s), 245
 - adrenalina, 245
 - adrenocorticotrófico, 249, 250
 - alfa-melanócito estimulante alfa MSH, 251
 - antidiurético, 249
 - - ADH, 211
 - - vasopressina, 211, 249, 251, 373
 - antitumoral, 404
 - ativina, 382, 384, 386
 - - fonte, 388
 - - função, 388
 - de crescimento, 103
 - - função, 249
 - - liberador/inibidor, 249
 - degradação (figado), 353
 - esteróides, 16
 - - receptores, 16
 - estimulante das células intersticiais, 249, 250
 - estradiol, 245, 384
 - estrógenos, 385, 388
 - folículo estimulante, 245, 380
 - - fonte, 388
 - - função, 249, 388
 - - liberador/inibidor, 249
 - foliostatina, 384
 - glândulas mamárias, 398
 - glucagon, 245
 - gonadotróficos, 379
 - gonadotrofina coriônica humana, 388
 - ilhotas de Langerhans, 344
 - inibidor de prolactina, 248
 - - fonte, 388
 - - função, 388
 - inibina, 384
 - - fonte, 388
 - - função, 388
 - insulina, 245
 - lactogênio placentário humano, 388
 - liberadores de
 - - corticotrofina, 247, 261
 - - gonadotrofinas, 247, 380
 - - - fonte, 388
 - - função, 388
 - - hormônio
 - - - estimulador da tireóide, 247
 - - - luteinizante, 380
 - - prolactina, 248
 - - somatotrofina, 247
 - - lipotrófico, 250
 - luteinizante, 249, 380
 - - fonte, 388
 - - função, 388
 - mineralocorticóides, 258
 - neurosecretor hipotalâmico, 246
 - ossos, efeitos, 112, 124
 - oxitocina, 388
 - placenta, 397
 - progesterona, 245, 384, 385
 - - fonte, 388
 - - função, 388
 - prolactina, 249
 - relaxina, 388
 - somatotrofina, 249
 - testosterona, 245

- tireoidianos, 252
 - - liberação, 255
 - - síntese, 255
 - tireotrófico, 249, 250
 - tiroxina, 245
 - trato gastrointestinal, 319
 Humor aquoso, 424

I

Ibuprofen, 325
 Icterícia, 352
 Íleo, 330
 - histologia, 322
 Ilhotas
 - cerebelares, 176
 - Langerhans, 341-343
 - - células, 344
 - - hormônios, 344
 - sanguíneas, 194
 Implantação, útero, 395
 Impotência, masculina, 418
 Impressões digitais, 265
 Impulsos nervosos, 160
 - transmissão, 162
 Imunocitoquímica, 5
 - direta, 5
 - indireta, 5, 6
 Imunógenos, 224
 Imunoglobulinas, 223, 225
 - cadeias, 225
 - fragmentos, 225
 - IgA, 226, 299
 - - salivas, 339
 - IgD, 226
 - IgE, 96, 226
 - IgG, 225
 - IgM, 226
 - propriedades, 227
 Imunológico, sistema (v. Sistema imunológico)
 Inclusões, 2, 9, 33, 152
 Incontinência urinária, 376
 Indol, 334
 Inervação
 - glândula salivar, 339
 - músculo
 - - esquelético, 136
 - - liso, 147
 - pulmão, 298
 - renal, 370
 - trato digestivo, 312
 - vasos sanguíneos, 206
 Infarto do miocárdio, 193
 Infiltração, histologia, 2
 Inflamatória, resposta, 96
 - bradicina, 97
 - fator
 - - ativador de plaquetas, 97
 - - quimiotático para eosinófilos e neutrófilos, 97
 - histamina, 97
 - leucotrienos, 97
 - prostaglandina D₂, 97
 - tromboxano A₂, 97
 Infundíbulo do oviduto, 385
 Inibina, 384
 - fonte, 388
 - função, 388
 - testículos, 410
 Inspiração, 297
 Insulina, 103, 249, 343
 Integrina, 35, 60, 67
 Intercromatina, grânulos, 48
 Interface, 49, 50, 52
 Interleucinas
 - hematopoese, 197
 - IL-5, 187
 - neutrófilos, 186
 - ossos, 124
 - tecido conjuntivo, 96
 Interneurônios, 156
 Interoceptores, 419
 Interstício renal, 369
 Intestino
 - delgado, 325-333
 - - absorção, 332
 - - atividade secretora, 331
 - - células
 - - - absorptivas superficiais, 326

- caliciformes, 327
- - - DNES, 327
- M, 327
- - - Paneth, 328
- regeneradoras, 328
- - contrações, 331
- - criptas de Lieberkühn, 327
- - digestão, 331
- - epitélio, 326
- - glândulas de Brunner, 329
- - histofisiologia, 330
- - lâmina própria, 327, 330
- - movimentos, 331
- - mucosa, 326
- - submucosa, 329
- - superfície da luz, 325
- - suprimento linfático e vascular, 329
- - valvas de Kerckring, 325
- - grosso, 333-336
- - apêndice, 335
- - cólon, 333
- - reto/canal anal, 335
- Íntima, vasos sanguíneos, 206
- artérias, 207-209
- arteríolas, 209
- Íntrons, 48
- Invaginações da membrana plasmática, 81
- Involucrina, 272
- Iodeto, tireóide, 254
- Iodopsina, 429
- Iodotirosina desalogenase, 256
- Íons
- cálcio, 246
- sódio, 246
- tiocianato, 339
- IP₃, 17
- Íris, 424
- Isógenos, grupos celulares, 106
- Isótopos, 225
- J**
- Janela, ouvido, 433
- Jejuno, 330
- histologia, 322
- Junção(ões)
- amelodentinária, 305
- comunicantes, 16, 80, 111, 112
- esclerocorneana, 423
- mioneurais, 136
- - transmissão do impulso, 136
- miotendinosas, 136
- K**
- Kiesselbach, área, 284
- Kohn, poro alveolar, 292
- Krebs, ciclo, 32
- L**
- Lábios, 299
- Labirinto
- cortical, 357
- membranoso, 433
- ósseo, 433
- Lactoferrina, 299, 339
- Lactogênio placentário humano, 388
- Lacuna
- cartilagem, 105, 106
- Howship, 113
- ossos, 112, 113
- sinciciotrofoblastos, 395
- Lágrimas, 422, 431
- Lamela
- citoplasma, 33
- ossos, 116
- Lâmina
- artéria muscular, 209
- basal, 66
- densa, 66
- dentes, 303
- estômago, 315
- glomérulo, 361
- lúcida, 66
- músculos, 128
- nuclear, 41
- reticular, 66
- traquéia, 289
- Laminina, 60, 91
- Lanugo, 276
- Laringe, 286
- ádito, 287
- corda vocal, 287
- epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado, 287
- ligamento vocal, 287
- músculos, 287
- pregas vestibulares, 287
- rima glottidis, 287
- tosse, reflexo, 287
- Laringite, 287
- Leite, glândulas mamárias, 398, 399
- Leito ungueal, 278
- Leptina, 104
- Leptoteno, 54, 405
- Leucemia
- aguda mielogênica, 53
- mieloblástica aguda, 203
- Leucócitos, 179, 184
- características, 185
- polimorfonucleares, 184
- tecido conjuntivo, 100
- Leucotrienos, 96
- ação, 98
- asma, 98
- basófilos, 188
- eosinófilos, 188
- fonte, 98
- neutrófilos, 186
- resposta inflamatória, 97
- tipo de mediador, 98
- Ligadoras transmembrana, 67
- Ligamento
- periodontal, 300, 305
- vocal, 287
- Ligante, 14, 16
- de osteoprotegerina (v. OPGL)
- Ligases de ubiquitina, 30
- Limbo, 423
- Limitante glial perivascular, 174
- Linfa, 220
- Linfáticos, rim, 370
- Linfócitos, 189
- B, 189, 226
- características, 185
- células executoras, 190
- clones, 224
- função, 190
- T, 189, 226, 233
- tecido conjuntivo, 90, 100
- Linfonodos, 220, 223, 236
- córtex, 237
- histofisiologia, 238
- medula, 238
- paracórtex, 238
- vascularização, 238
- Linfopoese, 203
- Língua, 307
- Linhagens de células
- linfóides, 195
- mielóides, 195
- Linhas
- de Owen, 301
- pectinada, 335
- Lipase
- gástrica, 314, 324
- hormônio-sensível, 94
- lipoproteína, 94
- pancreática, 94
- Lípidios, 33
- glândulas mamárias, 398
- metabolismo, 352
- neurônios, 153
- Lipofusina, 34
- neurônios, 153
- Lipólise, 261
- Lipomas, 104
- Lipoproteína(s)
- densidade muito baixa, 351, 352
- plasma, 180
- Lipossarcomas, 104
- Líquido
- cefalorraquidiano, 158, 174, 175
- folicular, 382
- seminal rico em frutose, 414
- Lisil-hidroxilase, 64
- Lisossomos, 28
- distúrbios de armazenamento, 29, 30
- formação, 28, 184
- macrófagos alveolares de rato, 29
- transporte de substâncias, 29
- Lisozima, 299, 320, 339
- intestino, 328
- Lobo, rim, 357
- Lóbulos
- hepáticos, 347
- renal, 357
- Lubrificina, 126
- Lúnula, 279
- M**
- Má absorção, 333
- Macrófagos, 26, 90, 98
- alveolares, 295
- ativados, 99
- desenvolvimento, 99
- distribuição, 99
- fixos, 99
- função, 99, 189
- induzidos, 99
- livres, 99
- neutrófilos, 186
- residentes, 99
- rim, 369
- Mácula(s)
- de adesão, 80
- densa, 366, 367
- lútea, 426
- sáculo, 434
- utrículo, 434
- MALT, tecido linfático associado à mucosa, 243
- Mamas, 398
- câncer, 400
- Mamilo, 398, 399
- Manitol, 174
- Manose
- 6-fosfato (M6P), 25
- - receptores, 29
- fosforilação, 22
- Manto mioepicárdico, 141
- MAP-2, proteína, 153
- Martelo, 433
- Mastócitos, 90, 94
- ativação, 96
- de mucosa, 96
- desenvolvimento, 96
- desgranulação, 96
- distribuição, 96
- mediadores liberados, 98
- reação anafilática/hipersensibilidade, 96
- Matriz
- extracelular, 57-68
- - cartilagem, 105
- - hialina, 107
- - distroglicanos, 67
- - fibras, 60-65
- - integrinas, 67
- - membrana basal, 65
- - substância fundamental, 57-60
- - tecido conjuntivo, 89
- núcleo, 48
- óssea, 110-114
- unhas, 279
- Meato auditivo externo, 432
- Mecano-receptores, 419
- encapsulado, 420
- não-encapsulado, 419
- Mecanotransdução, 112
- Média, túnica dos vasos, 206
- artérias, 207-209
- arteríolas, 210
- Mediastino, testículo, 401
- Medula
- adrenal, 253, 258, 261
- - células cromafins, 261
- - histofisiologia, 262
- espinhal, neurônios motores, 10
- linfonodos, 238
- óssea, 110, 193 (v.tb. Hematopoese)
- - amarela, 115
- - células B, 190
- - fotomicrografia, 194
- - transplante, 195

- - vermelha, 115
- ovário, 379, 386
- pêlos, 277
- timo, 235
- Medulipina, 369
- Megacarioblasto, 203
- Megacariócito, 90
- Megacólon congênito, 150
- Meiose, 53
 - I, 54
 - II, 55
 - não-disjunção, 55
 - substância indutora, 380
 - substância inibidora, 380
- Melanina, 270
 - unidade epidérmica, 270
- Melanina, 33
- Melanócitos, 270, 278
- Melanossomos, 270, 278
- Melatonina, 253, 263
- Membrana
 - basal, 65
 - - lâmina
 - - basal, 66
 - - - reticular, 66
 - Bowman, 423
 - Bruch, 424
 - celular, 11
 - - composição molecular, 11
 - - criofratura, 13
 - - face
 - E, 12, 13
 - - - P, 12, 13
 - - folheto, 11
 - - proteínas transportadoras da membrana, 13
 - células endoteliais, 158
 - Descemet, 423
 - epiderme, 266
 - mitocôndrio, 30, 31
 - nuclear, 41
 - - externa, 41
 - - interna, 41
 - pêlos, 276
 - pia-glial, 157
 - plasmática (v. Membrana celular)
 - pós-sináptica, 162, 164
 - pré-sináptica, 162, 163
 - sinovial, 126
 - timpão, 432
- Memória imunológica, 224
- Menarca, 379
- Meninges, 172
- Menopausa, 379
- Menstruação, 392
 - corpo lúteo, 385
- Meromiosina, 133
- Mesaxônio, 159
- Mesoderma, 89, 265
- Mesonefro, 381
- Mesovário, 379
- Metacromasia, 2
- Metacromático, corante, 2
- Metáfase, 52, 54, 406
- Metáfise, 115
- Metaloproteínas lisossômicas, 114
- Metaplasia, 289
- Metarteríola, 210, 215
 - adventícia, túnica, 207
 - íntima, túnica, 207
 - média, túnica, 207
- Metionina, 19
- Metotrexato, 53
- Myasthenia grave, 139, 297
- Micrófagos, 186
- Microfilamentos, 153
- Micróglia, 99, 178
- Microperoxidase, micrografia eletrônica do transporte, 28
- Microscopia
 - eletrônica, 7
 - - de transmissão, 7
 - - de varredura, 8
 - - óptica, 1-7
- Microscópio (v.tb. Microscopia)
 - composto, 3
 - eletrônico
 - - de transmissão, 3, 7
 - - de varredura, 3, 7, 8
 - - óptico, 3
 - visualização digital (computador), 3
- Microtomia, histologia, 2
- Microtúbulos, 38
- Microvilosidades, 74
- Mielina, 158
 - tubulosa, 295
- Mielinização, 159
- Mieloblasto, 197, 201
 - citoplasma, 202
 - grânulos, 202
 - microscopia eletrônica, 202
 - núcleo e mitose, 202
 - nucléolos, 202
 - tamanho, 202
- Mielócito
 - eosinófilo, 197
 - neutrófilo, 202
- Mineralocorticóides, 253, 260
- Mioblastos, 127
- Miocárdio, 141, 218, 219
- Miofibrilas, 127, 128
 - organização estrutural, 130
- Miofibroblastos, 92, 147, 305
- Miofilamentos, 127
- Mioglobina, pigmentos, 127
- Miomesina, 133
 - função, 134
 - peso molecular, 134
- Miométrio, 391
- Miosina, 35, 74
 - filamentos, 274
 - função, 134
 - peso molecular, 134
- Miotúbulos, 127
- Mitocôndrios, 30
 - estrutura, 32
 - forforilação oxidativa, 32
 - função, 32
 - matriz, 31
 - membrana, 30, 31
 - neurônios, 152
 - origem e replicação, 33
- Mitose, 49, 51
- Mixedema, 256
- Modelo mosaico fluido, 12
- Molécula
 - CD, 228, 231
 - colágeno, 63
 - de adesão celular, 163
 - DNA, 44
 - ICAM-1, 186
 - membrana celular
 - - fosfolípido, 11
 - - sinalizadoras, 12, 16
 - principal de histocompatibilidade (MHC), 228
 - - epítopos, 229
 - - I, 228
 - - II, 229
 - procolágeno, 63
 - selectina, 186
 - tropocolágeno, 60
- Monocitopose, 203
- Monócitos, 189
 - características, 185
 - citoplasma, 26
 - tecido conjuntivo, 90, 99, 100
- Monóido tirosina, 255
- Monossomia, 45
- Monóxido de carbono, 164
 - hemoglobina, 182
- Montagem, histologia, 2
- Morte celular programada (v. Apoptose)
- Mórula, 395
- MRNA (v. Ácido ribonucleico mensageiro)
- MTOC (v. Centro organizador de microtúbulos)
- Mucina, 83, 288
- Mucinógenos, 83
- Muco, 83
- Mucopolissacaridose, 30
- Mucosa
 - anal, 335
 - canal alimentar, 311
 - de revestimento, 299
 - esôfago, 313
 - estômago, 314
 - intestinal, 326
 - mastigatória, 299, 306
 - olfativa, 284, 285
 - oral, 299-309
 - traquéia, 287
- Músculo(s), 9, 57, 127-148
 - cardíaco, 127, 141
 - - característica, 148
 - - células, 141-144
 - - contração, 171
 - - diagrama, 129
 - células mioepiteliais, 147
 - eretores do pêlo, 271, 278
 - esqueletico, 127-141
 - - característica, 148
 - - contração, 135, 136
 - - diagrama, 129
 - - envoltórios, 128
 - - fibras, 130
 - - fotomicrografia, 130
 - - fusos
 - - - musculares, 139
 - - - neurotendinosos, 139, 141
 - - inervação, 136
 - - junções mioendotendinosas, 136
 - - micrografia eletrônica, 132
 - - microscopia óptica, 128
 - - miofibrilas, 130, 131
 - - relaxamento, 135
 - - retículo sarcoplasmático, 130, 131
 - - rigidez cadavérica, 136
 - - túbulos T, 130
 - estriados, 127
 - expressão facial, 271
 - fibras, 127
 - laringe, 287
 - língua, 307
 - lisos, 127, 144
 - - característica, 148
 - - contração, 146
 - - diagrama, 129
 - - inervação, 147
 - - microscopia óptica, 144
 - - ultra-estrutura, 146
 - miofibroblastos, 147
 - olho, 422
 - pupila, 425
 - regeneração, 147

N

- N-acetilgalactosamina, 58
- N-acetilglicosamina, 58
- NADPH oxidase, deficiência, 186
- Narinas, 281
- Nasofaringe, 286
- Nebulina, 133
 - função, 134
 - peso molecular, 134
- Néfron, 358-367
 - aparelho justaglomerular, 367
 - corpúsculo renal, 359
 - - glomérulo, 361
 - corticais, 358
 - estria, 359
 - justamedulares, 358, 371
 - ramos finos da alça de Henle, 365
 - túbulo
 - - distal, 366
 - - proximal, 363
 - - zonas, 359
- Nefrose lipóide, 363
- Nervos
 - classificação funcional, 166
 - cranianos, 170
 - espinhais, 170
 - mielínicos, 158
 - parassimpáticos, 170
 - - pós-ganglionares, 171
 - - trato digestivo, 313
 - - periféricos, 165
 - regeneração, 176
 - simpáticos
 - - pós-ganglionares, 171, 263
 - - trato digestivo, 313
 - vasomotores, 211
 - velocidade de condução das fibras, 166
- Neuro-hipófise, 246, 251
 - pars nervosa, 251
- trato hipotálamo-hipofisário, 251
- Neuro-hormônios, 164
- Neuroblastoma, 156
- Neuropeptídeo, 149

Neurofibrilas, 153
 Neurofilamentos, 153
 Neurofisina, 251
 Neurógia, 156
 Neuromoduladores, 164
 Neurônios, 150-156
 - axônios, 154
 - bipolares, 156
 - corpo celular, 151
 - - inclusões, 152
 - dendritos, 153
 - estrutura, 150
 - função, 150
 - interneurônios, 156
 - motores, 151, 156
 - - medula espinhal, 10
 - multipolares, 156
 - parassimpáticos
 - - pós-ganglionares, 170
 - - pré-ganglionares, 170
 - sensitivos, 156
 - tipos, 152
 - unipolares, 156
 Neuropeptídios, 164
 Neurópio, 172
 Neurotoxina(s), 139
 - derivada dos eosinófilos, 187
 Neurotransmissor, canais iônicos, 14
 Neurotransmissores, 164
 Neutrófilos, 184
 - características, 185
 - células, 202
 - citoplasma, 26, 202
 - distribuição de bactérias, 187
 - formação, 197
 - funções, 186
 - grânulos, 184, 202
 - - azurófilos, 186
 - - específicos, 186
 - - terciários, 186
 - microscopia eletrônica, 202
 - núcleo e mitose, 202
 - nucléolos, 202
 - tamanho, 202
 - tecido conjuntivo, 90
 Ninhos de cristalização, 122
 Nó do esmalte, dente, 304
 Nodo
 - atrioventricular, 218, 219
 - sinoatrial, 218, 219
 Nódulo(s)
 - de Ranvier, 158, 159
 - linfáticos, 237
 Noradrenalina, 94, 103, 147
 - adrenais, 258, 261
 - célula fonte, 253
 - função, 165, 253
 - hormônio regulador, 253
 - pineal, 263
 - sinapses, 170
 - vasos sanguíneos, 207
 Nucleação heterogênea, 122
 Núcleo, 41-56
 - apoptose, 56
 - ciclo celular, 49-55
 - cromatina, 43-49
 - envoltório, 41
 - matriz, 48
 Nucléolo, 41, 49
 Nucleoplasma, 41, 48
 Nucleossomos, 44

O

Obesidade, 104
 - hipercelular, 104
 - hipertrófica, 104
 Ocludinas, 78
 Odontoblastos, 301, 304
 Odontoclastos, 302
 Odontogênese (estágios), 303
 - broto, 303
 - capuz, 303
 - raiz, 305
 - sino e crescimento por aposição, 304
 Odor, molécula receptora, 286
 Olfato, 284
 Olho, 422-431

- aparelho lacrimal, 422, 431
 - conjuntiva, 422, 430
 - córnea, 423
 - coróide, 424
 - corpo
 - - ciliar, 424
 - - vítreo, 425
 - cristalino, 425
 - esclera, 423
 - íris, 424
 - músculos, 422
 - pálpebras, 431
 - retina, 422, 426
 - túnica, 422
 - - fibrosa, 423
 - - nervosa, 426
 - - vascular, 424
 Oligodendrócitos, 157
 - interfasciculares, 158
 - satélites, 158
 Oligodendrogliomas benignos, 156
 Oncogenes, 50, 53
 Ondas
 - epitélio seminífero, 409
 - peristáltic as, 311, 313, 331
 - sonoras, 439
 OPGL, ligante osteoprotegerina, 112, 124
 Orceína, corante, 2
 Organelas, 9, 11-33
 - endocitose, 26
 - endossomos, 26
 - lamela anular, 33
 - lisossomos, 28
 - maquinário celular de síntese e de empacotamento de proteínas, 18-26
 - membrana celular, 11
 - mitocôndrios, 30
 - moléculas sinalizadoras, 16
 - músculos, 142
 - peroxissomos, 29
 - proteassomos, 30
 - proteínas
 - - carregadoras (*carrier*), 15
 - - formadoras de canal, 13
 - receptores da superfície celular, 16
 Organizadores de procentríolos, 77
 Órgãos, 9
 - Corti, 436-438
 - fotossensíveis, 422
 - linfáticos, 223, 233-244
 - - baço, 239-243
 - - linfonodos, 236-239
 - - tecido linfático associado à mucosa, 243
 - - timo, 233
 - - tonsilas, 244
 - tendinosos de Golgi, 421
 Ossificação óssea
 - endocondral, 119
 - intramembranosa, 118
 Osso, 109-126
 - acromegalia, 125
 - agreganos, compostos, 111
 - alveolar, 306
 - articulações, 126
 - auto-enxertos, 124
 - calcificação, 122
 - cálcio, 124
 - capa de hidratação, 110
 - células, 111
 - - osteoblastos, 110, 111
 - - osteócitos, 112
 - - osteoclastos, 113
 - - osteoprogenitoras, 110, 111
 - - revestimento, 112
 - - chato, 114
 - colágeno, 111
 - compacto, 114
 - componentes
 - - inorgânicos, 110
 - - orgânicos, 111
 - cortes
 - - descalcificados, 110
 - - por desgaste, 110
 - crescimento
 - - comprimento, 121
 - - largura, 121
 - cristais de hidroxiapatita, 110
 - curto, 114
 - endóstio, 110
 - escleroto, 126
 - esponjoso, 114
 - estrutura, 114-126
 - fator osteoclastoestimulante, 112
 - formação
 - - endocondral, 119
 - - intramembranosa, 117
 - fosfatase alcalina, 112
 - glicoproteínas, 111
 - heteroenxertos, 124
 - histofisiologia, 124
 - histogênese, 117
 - homoenxertos, 124
 - hormônios, 112, 124
 - irregular, 114
 - lacuna, 112
 - lamelas, 116
 - ligante osteoprotegerina, 112
 - longo, 114
 - matriz óssea, 110-114
 - - não-calcificada, 112
 - medula, 110
 - nutrição, efeitos, 125
 - observação macroscópica, 114
 - osteoporose, 125
 - perióstio, 110
 - primário, 116
 - raquitismo, 125, 126
 - reabsorção, 113, 114
 - remodelação, 122
 - reparo, 123
 - secundário, 116
 - sesamóide, 114
 - sialoproteína, 111
 - sistema de canal de Havers, 116
 - união óssea, 124
 Osteoblasto, 90, 110, 111, 117
 Osteocalcina, 111
 Osteócito, 90, 112
 Osteoclastos, 41, 99, 113
 - borda ondulada, 113
 - compartimento subosteoclástico, 113
 - lacunas de Howship, 113
 - morfologia, 113
 - zona
 - - basal, 113
 - - clara, 113
 - - vesicular, 113
 Osteóide, 112
 Osteomalácia, 126
 Osteonectina, 60, 91, 122
 Osteoporose, 125
 Osteoprotegerina, 113, 125
 Otite, 440
 Oteosclerose, 440
 Ouvido, 431-440
 - externo, 431
 - interno, 433
 - médio, 432
 Ovários, 379-400
 - ciclo menstrual, 392
 - córtex, 379
 - - corpo lúteo, 385
 - - *corpus albicans*, 386
 - - fenótipo sexual, desenvolvimento, 380
 - - folículos ovarianos, 381-384, 386
 - - ovulação, 384
 - - puberdade, 380
 - córtex, 379-386
 - fertilização, 393
 - implantação, 395
 - medula, 379, 386
 - oviduto, 388
 - placenta, desenvolvimento, 395
 - regulação hormonal, 386
 - útero, 389
 Oviduto, 388
 - ampola, 389
 - células em cavilha, 389
 - infundíbulo, 389
 - istmo, 389
 - lâmina própria, 389
 - mucosa, 389
 - parede, 389
 - região intramural, 389
 Ovo, fertilização, 395
 Ovócitos, 379
 - primário, 381
 Ovogônias, 379

Ovulação, 384
 Oxi-hemoglobina, 182, 296
 Óxido nítrico, 16, 164
 - pênis, 418
 - pressão arterial, 211
 - troca gasosa, 297
 Oxitocina, 147, 249, 251
 - fonte, 388
 - função, 388
 - glândulas mamárias, 40

P

Pacoglobinas, 80
 Palato, 306
 - duro, 306
 - mole, 206
 Pálpebras, 431
 - glândulas Moll, 274
 Pâncreas, 340-344
 - câncer, 342
 - endócrino, 342
 - - histofisiologia, 343
 - exócrino, 341
 - - histofisiologia, 342
 - - porção secretora e ductal, 341
 Pancreatite aguda, 342
 Pancreozimina, 342
 Panículo adiposo, 265
 Papanicolaou, técnica, 392
 Papila(s)
 - dental, 304
 - dérmicas, 272, 276
 - duodenal, 330
 - linguais, 307
 - - foliadas, 308
 - - fungiforme, 308
 - - vaiadas, 308
 - renal, 357
 - Vater, 342
 Papilomavírus, 272
 Paquíteno, 54, 406
 Paracórtex, linfonodos, 238
 Parácrina, sinalização, 83
 Paraformaldeído, 7
 Paraqueratinizado, 306
 Paratireóides, 256-258
 - células fonte, 253, 256, 257
 - desenho esquemático, 254
 - efeito fisiológico, 257
 - espasmo carpopedal, 257
 - função, 253
 - hiperparatireoidismo, 257
 - hipoparatireoidismo, 257
 - hormônio regulador, 253
 - inferiores, 256
 - micrografia óptica, 254
 - pré-paratireomônio, 257
 - paratireomônio, 257
 - superiores, 256
 - tetania muscular, 257
 Paratireomônio, 253
 Parênquima, glândulas, 82
 Parótida, 339
 Pars
 - distalis, 248
 - intermedia, 251
 - nervosa, 251
 - - micrografia óptica, 252
 - tuberalis, 251
 Partícula de reconhecimento do sinal (SRP), 21
 Pavilhão da orelha, 431
 Pedras pulpaes, 302
 Pele, 265-276
 - características histológicas, 267
 - carcinoma, 272
 - derme (cório), 271
 - - camada
 - - - papilar, 271
 - - - reticular, 271
 - - histofisiologia, 272
 - - interface epiderme-derme, 272
 - epiderme, 265-271
 - - células
 - - Langerhans, 269
 - - - Merkel, 269
 - - estrato
 - - - basal, 266
 - - - córneo, 269
 - - - espinhoso, 267
 - - - granuloso, 268
 - - - lúcido, 269
 - - melanócitos, 270
 - - queratinócitos, 266
 - - espessa, 266
 - - micrografia óptica, 268
 - - fina, 266
 - glândulas, 273
 - - sebáceas, 275
 - - sudoríparas, 273
 - histofisiologia, 272
 - psoríase, 272
 - sardas, 272
 - verrugas, 272
 Película lacrimal, 430
 Pêlos, 276
 - bulbo, 276
 - córtex, 277
 - cutícula, 276, 277
 - em bastão, 278
 - folículos pilosos, 276
 - gustativos, 309
 - histofisiologia, 278
 - medula, 277
 - membrana vítrea, 276
 - músculos eretores, 271, 278
 - papila dérmica, 276
 - queratina, 278
 - raiz, 276
 - terminais, 276
 - velos, 276
 Pelve renal, 357
 Pênfigo vulgar, 80
 Pênis, 401, 416-418
 - corpo, 416
 - detumescência, 418
 - ejaculação, 418
 - ereção, mecanismo, 417
 - estrutura do tecido erétil, 417
 - prepúcio, 417
 - túnica albugínea, 416
 Pepsina, 314
 Pepsinogênio, 318, 324
 Peptidase do sinal, 21
 Peptidil transferase, 20
 Peptídio
 - do sinal, 21
 - inibidor gástrico, 325
 - natriurético atrial, 144
 Pequenos lábios, vulva, 397
 Perforinas, 229
 Pericárdio, 150, 151
 Pericardite, 220
 Pericitos, 93
 Pericôndrio, cartilagem, 105
 - camadas, 106
 Pericrânio, 116
 Pericromatina, grânulos, 48
 Perilíngua, 433
 Perimísio, 128
 Perineuro, 165
 Periósteo, 110, 116
 Peristaltismo, 311, 313, 331
 Perlacano, 66
 Permanganato de potássio, 7
 Peroxidase, 155
 - tireoidiana, 255
 Peróxido de hidrogênio (H_2O_2), 29
 - eosinófilos, 188
 - neutrófilos, 186
 Peroxissomos, 29
 - hepatócitos, 31
 Pia-aracnóide, 174
 Pia-máter, 172, 174
 Pigmentos
 - cálculos, 355
 - corpo, 33
 - mioglobina, 127
 Pilhas do Golgi, 21, 22
 Píloro, 314
 Pineal, 262
 - célula fonte, 253, 263
 - função, 253
 - histofisiologia, 263
 - hormônio regulador, 253
 - melatonina, 263
 Pinealócitos, 263

Pinocitose, 26
 PIP₂, 17
 Pirâmides renais, 357
 Pirimidinas, 46
 Pituíctos, 251, 252
 Pituitária, 246-252
 Placa(s)
 - em peneira, 348
 - epifisárias, 106, 115, 120
 - - zonas
 - - - calcificação, 121
 - - - cartilagem de reserva, 121
 - - - maturação e hipertrofia, 121
 - - - ossificação, 121
 - - - proliferação, 121
 - hepatócitos, 347
 - neural, 149
 - Peyer, 243, 330
 - ungueal, 278
 Placenta, desenvolvimento, 395-397
 - barreira placentária, 397
 - cório, 395
 - decídua, 395
 - lacunas, 396
 - septos, 396
 - sincitiotrofoblastos, 395, 397
 - vilosidades, 396
 Plaquetas (sangue), 179, 180, 190
 - adesão plaquetária, 191
 - agregação plaquetária, 191, 192
 - formação, 203
 - fotomicrografia, 181
 - função, 191
 - grânulos, 190, 192
 - túbulos, 190, 192
 Plaquinias, 37
 Plasma, 179, 180
 - água, 180
 - fluido extracelular, 180
 - lipoproteínas, 180
 - pressão osmótica coloidal, 181
 - proteínas, 180
 Plasmalema, 11, 154, 349
 Plasmina, 193
 Plasminogênio, ativadores, 193
 Plasmócito, 90, 99, 224
 Plectina, 37
 Pleura, 297
 - parietal, 297
 - visceral, 297
 Plexo
 - Auerbach, 150, 170, 311, 329
 - coróide, 158, 174
 - Meissner, 170, 312, 329
 - mioentérico, 331
 - Raschkow, 302
 Ploidia, 45
 - células, 45
 Pneumócitos I e II, 293, 294
 Podocalixina, 362
 Podócitos, 361
 Policitemia secundária, 199
 Polidipsia, 344
 Polifagia, 344
 Polifosfoinositídeo, 35
 Poliomielite, 297
 Polipeptídeo
 - natriurético atrial, 219
 - pancreático, 344
 Polirribossomos, 19
 Polispermia, 394
 Polissomo, 19
 Poliúria, 344
 Polpa, dentes, 300, 302
 Ponte citoplasmática, 406
 Ponto cego, retina, 426
 Porinas, 31
 Poro(s)
 - alveolar (de Kohn), 292
 - gustativos, 309
 - nucleares, 41, 43
 - - complexo, 42
 - sudoríparo, 273
 Porta *hepatis*, 345
 Potencial
 - excitatório pós-sináptico, 162
 - inibidor pós-sináptico, 162
 Pré-adipócitos, 104
 Pré-procolágeno, 63

Prega

- ungueal, 279
- vestibulares, 287
- Preproinsulina, 343
- Presbiopia, 425
- Pressão
 - arterial, regulação, 211
 - osmótica coloidal, 181
- Pró-eritroblasto, 197
- Procolágeno, 62
 - molécula, 63
 - peptidase, 63
- Prófase, 51, 52, 54
- Profilina, 34
- Progesterona, 245, 384, 385
 - fonte, 388
 - função, 388
 - glândulas mamárias, 398
- Proinsulina, 343
- Prolactina, 250
 - fator liberador, 251
 - função, 249
 - glândulas mamárias, 398
 - liberador/inibidor, 249
- Prolina, 91
- Prolongamento
 - de Thomes, 305
 - odontoblástico, 305
- Prometáfase, 52
- Promielócito, 202
- Pronúcleo
 - feminino, 395
 - masculino, 395
- Proopiomelanocortina, 251
- Propeptídios, 63
- Proprioceptores, 419
- Prostacilinas, agregação plaquetária, 191, 216
- Prostaglandinas, 96
 - ação, 98
 - estômago, 325
 - fonte, 98
 - resposta inflamatória, 97
 - tipo de mediador, 98
- Próstata, 401, 414
 - adenocarcinoma, 415
 - cápsula, 414
 - células, 414
 - concreções, 415
 - glândulas, 414
 - hipertrofia benigna, 415
 - secreções, 415
- Proteases neutras, 96
 - ação, 98
 - fonte, 98
 - tipo de mediador, 98
- Proteassomos, 30
- Proteína(s)
 - ácida fibrosa glial, 157
 - associadas aos microtúbulos (MAPSs), 38
 - C, 133, 134
 - CLIP, 229
 - coagulação, 180
 - exógenas, 229
 - ligante
 - de actina, 36
 - de andrógeno (ABP), 403, 410
 - membrana celular, 11
 - carregadoras (*carrier*), 15
 - formadoras de canal, 13
 - G
 - ativação dos canais iônicos, 15
 - receptores da superfície celular, ligação, 17
 - sinalização, 17
 - tipos, 17
 - integrais, 12
 - com vários segmentos transmembrana, 12
 - transmembrana, 12
 - transportadoras, 13
 - metabolismo, 353
 - morfogênicas de osso BMP-2, 4 e 7, 304
 - poliubiquitinada, 30
 - processo imunológico, 228
 - quinases, 50
- Proteoglicanos, 59
 - cartilagem, 105
 - correlações clínicas, 59
 - funções, 59
 - tecido conjuntivo, 89, 91
- Proteólise, 261

Proto-oncogenes, 50

- Protoplasma, 9
- Protrombina, plaquetas, 193
- Psoríase, 272
- Ptialina (amílase salivar), 299, 340
- Puberdade, córtex do ovário, 380
- Pulmão, 297
 - artérias, 298
 - hilo, 297
 - inervação, 298
 - irrigação, 297
 - raiz, 297
- Pupila, 424, 425
- Purinas, 46
- Púrpura visual, 428
- Pus, formação, 100, 186

Q

- Quanta, 138
- Quelóide, 63
- Queratansulfato, 58
- Queratina, 272
 - dura, 278
 - filamentos, 266
 - mole, 278
- Queratinócitos da epiderme, 266
- Quilífero, 326
- Quilo, 332
- Quilomícrons, 94, 332, 352
- Quimase, 96
- Quimioterapia, 160
- Quimo, 314, 324
- Quinase C, 18
- Quinesina, 39, 155

R

- Rab3a, proteína, 163
- Radiação
 - terapia, 160
 - ultravioleta, pele, 265
- Radioautografia, 6, 7
- Raiz
 - dente, 300, 303, 305
 - gânglios, 170, 172
 - língua, 307
 - pêlos, 276
 - pulmão, 297
- Ran, 43
- Raquitismo, 125, 257
- Reabsorção óssea, 113
 - controle hormonal, 114
 - mecanismo, 114
- Reação acromossômica, 394, 408
- Reagentes, histologia, 2
- Receptor(es)
 - catalíticos, 246
 - exteroceptores, 419
 - FcεRI, 188
 - partícula de ancoragem do sinal, 19
 - periféricos especializados, 419-422
 - - mecano-receptores, 419
 - - nociceptores, 421
 - - termorreceptores, 421
 - proprioceptores, 419
 - ribossomo, proteína, 19
 - superfície celular (ligação), 16
 - - enzimas, 16
 - - proteínas G, 17
 - transferrina, 174
- Rede
 - testicular, 401, 411
 - trabecular, 423
 - trans do Golgi, 22
 - - espermiogênese, 406
 - - seleção das proteínas (transporte), 24
 - lisossômicas, 25
 - secretores, 25
 - via constitutiva, 25
- Reflexo(s)
 - ejeção de leite, 400
 - espirro, 286
 - gastroentérico, 331
 - mandibular, 306
 - somáticos e visceral, 168
 - tosse, 287
 - vagovagal, 313
- Regeneração
 - fígado, 353
 - músculos, 147
 - nervos, 176, 177
 - sistema nervoso central, 178
- Região(ões)
 - cardíaca, estômago, 320
 - Fc, fagocitose, 26
 - pilórica, estômago, 320
- Regulação hormonal, ovários, 386
- Relaxamento muscular, 135
- Relaxina, 388
- Remodelação óssea, 122
- Renina, 211, 314, 324, 367
- Reparo ósseo, 123
- Resolução, microscópio, 3
- Respiração (v. Sistema respiratório)
- Resposta
 - anamnética, 224
 - imunológica
 - - celular, 223
 - - humoral, 223
 - - primária, 224
 - - secundária, 224
- Rete apparatus, 265, 299
- Reticulo
 - endoplasmático, 18
 - - córtex adrenal, 258
 - - granular, 19
 - - - cartilagem, 106
 - diagrama esquemático (ilustração), 22
 - síntese de proteínas, 21
 - - liso, 18
 - - transição, 22
 - - sarcoplasmático, 18, 127, 130
- Reticulócitos, 197
- Retina, 422, 426
 - bastonetes, 427
 - cones, 429
 - disco óptico, 426
 - epitélio pigmentar, 426
 - fóvea central, 426
 - mácula lútea, 426
 - ponto cego, 426
- Reto, 335
 - exame, 335
 - histologia, 323
- Rh, grupo sanguíneo, 184
- Riboformina, 19
- Ribonucleoproteínas
 - nuclear heterogênicas, 48
 - partículas, 48
- Ribossomos, 18
 - formação, 49
- Rigidez cadavérica, 136
- Rim(ns), 357-374
 - alça de Henle, ramos finos, 365
 - aparelho justaglomerular, 367, 373
 - área cribrosa, 357
 - cálices, 357
 - corpúsculo, 357, 359
 - drenagem venosa, 370
 - dutos de Bellini, 357
 - folheto visceral da cápsula de Bowman, 361
 - formação da urina, 370
 - funções, 370
 - glomérulo, 361
 - hilo, 357
 - inervação, 370
 - interstício, 369
 - irrigação arterial, 369
 - labirinto cortical, 357
 - lobado, 358
 - lobo, 357
 - lóbulos, 357
 - néfron, 358
 - papila, 357
 - pelve, 357
 - pirâmides, 357
 - policístico, 358
 - seio, 357
 - suprimento linfático, 370
 - túbulo(s)
 - - distal, 366
 - - uriníferos, 358-370
 - ultrafiltrado glomerular, 362, 371
- Rima glottidis, 287
- RNA ribossômico (rRNA), 18
- Rodopsina, 428
- Rugas gástricas, 314

S

- Saco
- alveolar, 292
 - dentário, 304
 - endolinfático, 434
- Sacro do parassimpático, 313
- Século, 433, 434
- Sais biliares, 351
- Saliência espiral, ouvido, 437
- Saliva, 339 (*vtb*. Glândula salivar)
- primária, 339
 - secundária, 339
- Salivon, 338
- Sangue, 179-204
- anemia, 183, 200
 - basófilos, 188
 - camada leucocitária, 179
 - células, 180
 - choque anafilático, 189
 - coagulação, 179
 - definição, 179
 - eosinófilos, 187
 - eritroblastose fetal, 184
 - eritropoese, 199
 - esferocitose hereditária, 183
 - fluxo, regulação no leito capilar, 214
 - fotomicrografia, 179
 - glóbulos
 - brancos, 179
 - vermelhos, 179, 199
 - granulocitopose, 201
 - grupos, 184
 - hemácias, 179, 181
 - membrana celular, 183
 - hematopose, 179, 193-204
 - pós-natal, 195
 - pré-natal, 194
 - hemoglobina, 182
 - irrigação
 - adrenais, 258
 - fígado, 345
 - hipófise, 246
 - pulmões, 297
 - rim, 369
 - leucócitos, 184, 185
 - linfócitos, 189
 - linfopose, 203
 - monocitopose, 203
 - monócitos, 189
 - neutrófilos, 184, 202
 - plaquetas, 179, 180, 203
 - plasma, 180
 - talassemia, 183
- Sarcolema, 127
- Sarcoma maligno, 156
- Sarcômeros, músculos, 131
- Sarcoplasma, 127
- Sarcossomos, 127
- Sardas, 272
- Sebo, 275
- Secreção
- citócrina, 270
 - glândulas mamárias, 399
 - prostática, 415
- Secretina, 318
- Sede constante (polidipsia), 344
- Segmento
- broncopulmonar, 290, 297
 - craniosacro, 170
 - toracolombar, 170
- Segundos mensageiros, 16, 246
- Seio(s)
- anais, 335
 - carotídeo, 210
 - esplênico, 241
 - lactífero, 398
 - paranasais, 286
 - renal, 357
- Selectina
- moléculas, 186
 - receptores, 186
- Seletinas, 238
- Sêmen (espermatozoide), 401, 418
- Sensações, 265
- Sensitivas, fibras, dente, 302
- Sensitivos, gânglios, 170
- Sentidos especiais, 419-440
- olho, 422-431
 - ouvido, 431-440
 - externo, 431
 - interno, 433
 - médio, 432
 - receptores periféricos especializados, 419-422
 - mecano-receptores, 419
 - nociceptores, 421
 - termorreceptores, 421
- Septos interalveolares, 292, 295
- Seqüência RGD, 60
- Serosa, 391
- Serotonina, 165, 263
- Sialoproteína óssea, 111, 122
- Sinalização celular, 15
- autócrina, 16
 - endócrina, 16
 - parácrina, 16
 - sináptica, 16
- Sinamina, 37
- Sinapse(s), 162
- assimétrica, 164
 - axoaxônica, 163
 - axodendrítica, 162, 430
 - axossomática, 162
 - dendrodendrítica, 163
 - elétricas, 162
 - morfologia, 163
 - químicas, 162
 - simétrica, 164
- Sinapsina
- I, 163
 - II, 163
- Sinaptofisina, 163
- Sinaptotagmina, 163
- Sinartrose, 126
- Sincício, 406
- Sinciotrofoblastos, 395, 397
- Sincondrose, 126
- Sindecanas, 59
- Sindesmose, 126
- Síndrome
- dificuldade respiratória do recém-nascido, 295
 - DiGeorge, 236
 - Down, 45
 - Ehlers-Danlos, 64, 210
 - Guillain-Barré, 297
 - imunodeficiência adquirida, 232
 - Klinefelter, 45, 406
 - Marfan, 65, 210
 - McArdle, 34
 - Turner, 45
- Sinostose, 126
- Síntese protéica (tradução), 19
- citossol, 19
 - retículo endoplasmático granular, 21
- Sinusóides hepáticos, 347
- Sistema
- cardiovascular, 205-220
 - artérias, 207-212
 - capilares, 212-216
 - coração, 218-220
 - vasos sanguíneos, 205-207
 - veias, 216-218
 - circulatório, 205-221
 - de energia
 - aeróbica, 136
 - fosfogênio, 136
 - digestivo
 - canal alimentar, 311-336
 - camadas histológicas, 311
 - esôfago, 313
 - estômago, 314-325
 - inervação do trato digestivo, 312
 - intestino delgado, 325-333
 - intestino grosso, 333-336
 - cavidade oral, 299-309
 - dentes, 300
 - lábios, 299
 - língua, 307
 - glândulas, 337-355
 - fígado, 344-355
 - pâncreas, 340-344
 - salivar, 87, 299, 308, 337-340
 - endócrino, 245-263
 - adrenais, 258-262
 - células, 245
 - glândulas, 245
 - hipófise, 246-252
- homeostasia, 245
 - hormônios, 245
 - paratireóides, 256-258
 - pineal, 262
 - tireóide, 252-256
 - glicogênio-ácido láctico, 136
 - imunológico
 - adaptativo, 223
 - anergia clonal, 224
 - anticorpos, 223
 - antígenos, 223, 224
 - células
 - apresentadoras de antígeno (APCs), 223, 229
 - linfóides, 231
 - natural killer, 229
 - citocinas, 223, 230
 - deleção clonal, 224
 - doenças
 - auto-imunes, 224
 - Graves, 224
 - epítipo, 224, 229
 - imunógenos, 224
 - imunoglobulinas, 223, 225
 - IgA, 226, 227
 - IgD, 226, 227
 - IgE, 226, 227
 - IgG, 225, 227
 - IgM, 226, 227
 - inato, 223
 - linfócitos, 226
 - macrófagos, 223
 - mediado por
 - células, 190
 - fluidos do corpo, 190
 - MHC, molécula do complexo principal de histocompatibilidade, 228
 - neutrófilos, 223
 - órgãos linfáticos, 223, 233
 - baço, 239-243
 - tecido linfático associado à mucosa, 243
 - timo, 233-236
 - respostas, 223, 224
 - seleção clonal e expansão, 224
 - tolerância imunológica, 224
 - mononuclear fagocitário, 99, 189
 - nervoso, 149-178
 - autônomo, 149, 167, 169
 - células, 150-160
 - neurógia, 156-160
 - neurônios, 150-156
 - central, 149, 172
 - córtex cerebelar, 176
 - córtex cerebral, 175
 - meninges, 172
 - plexo coróide, 174
 - regeneração, 178
 - desenvolvimento, 149
 - entérico, 312
 - parassimpático, 168, 170
 - pênis, 418
 - periférico, 149
 - aferente, 149
 - eferente, 149
 - simpático, 168, 170
 - somático, 149, 167
 - reprodutor
 - feminino, 379-400
 - masculino, 401-418
 - respiratório, 281-298
 - alvéolos, 292
 - árvore brônquica, 289
 - bronquíolos, 292
 - características, 282, 283
 - cavidade(s)
 - nasal, 281-286
 - pleurais, 297
 - laringe, 286
 - nasofaringe, 286
 - porção
 - condutora, 281-292
 - respiratória, 292-298
 - pulmões, 297
 - seios paranasais, 286
 - traquéia, 287
 - reticuloendotelial, 99
 - urinário, 357-377
 - bexiga, 375
 - cálices, 374
 - rim, 357-374

- - ureter, 374
- - uretra, 376
- vascular linfático, 220
- Sístole, 211
- Sítios de contato, mitocôndrios, 31
- Sódio, bombas, 371
- Som, altura, 287
- Soma, 150, 151
- Somatomedinas, 249
- Somatostatina, 249, 325, 343
- Somatotrofina, 124, 236, 398
- função, 249
- liberador/inibidor, 249
- Soro, 175, 180
- Spliceossomos, 48
- Staphylococcus aureus*, 59
- Sublingual, glândula, 340
- Submandibular, glândula, 340
- Submucosa
- anal, 335
- esôfago, 320
- estômago, 320
- intestino, 329
- traquéia, 289
- Substância(s)
- axônios, 154
- branca, 154, 172
- cinzenta, 154, 172
- - micrografia óptica, 150
- fundamental, 57, 89
- - glicoproteínas, 60
- - glicosaminoglicanos, 57
- - proteoglicanos, 59
- Subunidade protéica da capa, 25
- Sulco neural, 149
- Superóxidos, 186
- Surdez, 440
- não-sindrômica, 81
- Surfactante pulmonar, 294
- Surto respiratório, neutrófilos, 186

T

- Tábua, ossos, 116
- Talassemia, 183
- Talina, 36
- Tanícitos, 158
- Teca, 84, 382
- Tecido(s), 9, 57
- conjuntivo, 9, 89-104
- - adiposo, 103
- - - histogênese, 104
- - - pardo, 104
- - areolar, 101
- - células, 91-101
- - - adiposas, 93
- - - fibroblastos, 92
- - - fixas, 92-99
- - - leucócitos, 100
- - - macrófagos, 98
- - - mastócitos, 94
- - - miofibroblastos, 92
- - - pericitos, 93
- - - plasmócitos, 99
- - - transitórias, 99-101
- - classificação, 101-104
- - denso, 102
- - embrionário, 101
- - envoltórios, 165
- - fibras, 91
- - frouxo, 101
- - funções, 89
- - matriz extracelular, 89
- - mesenquimatoso, 101
- - propriamente dito, 101
- - reticular, 103
- - substância fundamental, 89
- - epitelial, 69-82
- estudo (microscopia óptica), 1-7
- - desidratação, 1
- - diafanização, 1
- - fixação, 1
- - inclusão, 2
- - microtomia, 2
- - montagem e coloração, 2
- linfático associado
- - à mucosa (MALT), 243
- - ao intestino (GALT), 243

- - aos brônquios (BALT), 243
- nervoso, 9, 149-178
- - células do sistema nervoso, 150-160
- - desenvolvimento, 149
- - gânglios, 170
- - impulsos nervosos, geração e condução, 160-167
- - regeneração dos nervos, 176
- - sistema nervoso
- - - central, 172
- - - motor somático e autônomo, 167
- Tegumento, 265-279
- glândulas da pele, 273-276
- - sebáceas, 275
- - sudoríparas, 273-275
- pele, 265-276
- - derme, 271
- - epiderme, 265-271
- - histofisiologia, 272
- - pêlos, 276-278
- - folículos pilosos, 276
- - histofisiologia, 278
- - músculo eretor, 278
- - unhas, 278
- Telófase, 52, 53, 55, 406
- Temperatura corporal, regulação, 265
- Tenascina, 60
- Tênias do cólon, 334
- Teoria do filamento deslizante de Huxley, 133, 135
- Terminações
- nervosas, 139
- - motoras, 419
- - peritriquiais, 420
- - secretoras, 419
- - sensitivas, 419
- sensitivas, 139
- Termogeninas, 33, 104
- Testículos, 401-408
- artéria, 401
- células intersticiais (de Leydig), 401
- cordão espermático, 401
- dutos, 401
- estrutura, 401
- histofisiologia, 410
- irrigação, 401
- lóbulos, 401
- mediastino, 401
- rede testicular, 401
- túbulos seminíferos, 401, 402
- túnicas, 401
- Testosterona, 401, 409, 410
- Tetania muscular, 257
- Tétrades, 406
- Tetróxido de ósmio, 7
- Timo, 190, 223, 233
- córtex, 233
- histofisiologia, 235
- involução, 233
- lobos, 233
- lóbulos, 233
- medula, 235
- suprimento sanguíneo, 234
- vascularização, 235
- Timócitos, 233
- Timopoetina, 236
- Timosina, 34, 236
- Timpano, membrana, 432
- Timulina, 236
- Tireocalcitona, 255
- Tireoglobulina, 252
- iodação, 255
- síntese, 255
- Tireóide, 252-256
- bócio simples, 256
- calcitonina, 255
- células
- - foliculares, 254
- - fonte, 253
- - parafoliculares, 254, 255
- cretinismo, 256
- desenho esquemático, 254
- doença de Graves, 256
- exoftalmia, 256
- função, 253
- hipertireoidismo, 256
- hipotireoidismo, 256
- hormônio regulador, 253
- iodeto, 254
- iodotirosina desalogenase, 256
- liberação dos hormônios, 255

- lobos, 252
- micrografia óptica, 254
- mixedema, 256
- organização celular, 252
- proteínas receptoras nucleares para hormônio tireoidiano, 256
- síntese dos hormônios, 255
- tireoidectomia, 256
- triiodotironina e tiroxina, efeitos, 256
- Tireoidectomia, 256
- Tiroxina, 236
- célula fonte, 253
- função, 253
- hormônio regulador, 253
- Titina, 133
- função, 134
- peso molecular, 134
- Tolerância imunológica, 224
- Tonofibrilas, 268
- Tonofilamentos de queratina, 81
- Tonsilas, 244
- faríngea, 244, 286
- linguais, 244
- palatinas, 244
- Tônus vasomotor, 211
- Tosse, reflexo, 287
- Toxina da cólera, 331
- Trabéculas ósseas, 114, 117
- Tradução (síntese protéica), 19
- Tráfego de membranas, 26
- Trama terminal, 74
- Transcitose, 215
- Transferina, 242
- testicular, 404
- Transplante, medula óssea, 195
- Transporte
- axonal, 154, 155
- membrana celular, 13
- - ativo
- - - primário pela bomba Na^+-K^+ , 15
- - - secundário por proteínas carregadoras acopladas, 15
- - integrais, 15
- - proteínas carregadoras, 15
- Traquéia, 287
- adventícia, 289
- mucosa, 287
- submucosa, 289
- Trato digestivo (v. Digestivo, sistema)
- Trato hipotálamo-hipofisário, 251
- Tricrômico de Masson, corante, 2
- Triglicerídeos, 94
- Tripsina, inibidor, 342
- Triptase, 96
- Trisquelions de clatrina, 25
- Trissomia do 21, 45
- TRNAs (v. Ácido ribonucleico)
- Trofoblastos, 395
- Trombina, 193
- Trombo (coágulo sanguíneo), 193
- Trombocitopenia, 93
- Tromboembolia, 93
- Trombomodulina, 191
- Tromboplastina tecidual, 192
- Trombopoetina, 197
- Trombospondina, 192
- Tromboxanos, 96
- ação, 98
- fonte, 98
- plaquetas, 193
- resposta inflamatória, 97
- tipo de mediador, 98
- Trompa de Eustachio, 432
- Tronco pulmonar, 207, 218
- Tropocolágeno, 63, 91
- Tropomiosina, 134
- Troponina, 134
- Tuba auditiva, 432
- Tuba uterina, 388
- Tubo(s)
- neural, 149
- Schwann, 177
- Túbulos
- dentinários, 301
- distal, 366
- plaquetas, 190
- proximal, 363
- - reabsorção, 371
- seminíferos, 401-408

Tratado de Histologia

EM CORES

Segunda Edição

Por LESLIE P. GARTNER, Ph.D., & JAMES L. HIATT, Ph.D.

Um texto estimulante de histologia em cores!

Eis um modo rápido e efetivo para aprender todos os princípios vitais da histologia e as técnicas que você precisa conhecer! Amplamente ilustrado com fotomicrografias em cores, micrografias eletrônicas de alta qualidade, diagramas esquemáticos e desenhos em três dimensões, este texto conciso e direto torna o assunto acessível e significativo.

O **Tratado de Histologia em Cores, Segunda Edição**, cobre conceitos de biologia celular e molecular, assim como de morfologia clássica, objetivando apresentar uma visão integrada, multidisciplinar, desse campo. Também explora a histologia por uma perspectiva funcional, ressaltando a íntima relação entre forma e função.

• novas características...

O conteúdo da biologia celular e da biologia molecular foi totalmente revisado e atualizado de modo a refletir os avanços mais recentes relacionados à histologia.

Foram acrescentadas numerosas novas fotomicrografias e micrografias eletrônicas – tornando ainda mais fácil visualizar e compreender a matéria.

- Muitas ilustrações foram redesenhadas a fim de aumentar sua clareza e refletir os conhecimentos mais recentes.

O **Tratado de Histologia em Cores, Segunda Edição**, é sua fonte ideal para dominar esse assunto vital e que você consultará inúmeras vezes.

ISBN 85-277-0813-2



9 788527 708135